

JP10101591

Publication Title:

PREVENTING AND THERAPEUTIC AGENT FOR VIRAL INFECTIOUS DISEASE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new benzene derivative, having selective strong antiviral activities against only viruses without affecting a host cell, and useful as a preventing and therapeutic agent for viral diseases (e.g. a hepatitis C virus).

SOLUTION: This compound is represented by formula I [A is O, S, NH, CH₂, etc.; X and Y are each H or, together, are a single bond, O, S, etc.; R<1> to R<8> are each H, a group represented by the formula C(U<1>)R₉ (U<1> is O or S; R<9> is H, OH, a halogen, etc.), etc.], its salt or a hydrate thereof, e.g. 2,7-bis[2-(4-morpholino)ethyloxy]fluorenone. A compound, represented by formula II and belonging to the compound represented by formula I is obtained by reacting a compound represented by formula III with a compound represented by formula IV (X is OH or a halogen) in the presence of a base such as sodium hydride.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-101591

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 C 13/567

C 0 7 C 13/567

A 6 1 K 31/12

A D Y

A 6 1 K 31/12

A D Y

31/135

31/135

31/34

31/34

31/35

31/35

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-277194

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(22) 出願日

平成8年(1996) 9月27日

(72) 発明者 甲斐 康信

茨城県新治郡新治村大字田土部2084-2

(72) 発明者 佐生 学

茨城県つくば市天久保3-4-7 紫峰
404

(72) 発明者 加来 由美子

茨城県つくば市春日4-10-20 セジュール
春日302

最終頁に続く

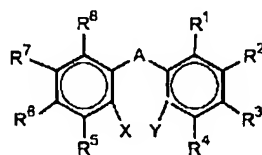
(54) 【発明の名称】 ウイルス感染症の予防・治療剤

(57) 【要約】

【課題】 ウイルス感染症の予防・治療に有効な新規なベンゼン誘導体からなる医薬を提供することにある。

【解決手段】 一般式

【化1】

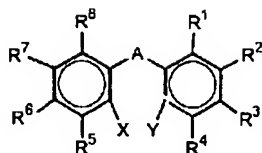


〔式中、-A-は-O-, -S-, -NH-, -CH₂-, >;C=O, >;C=S, >;C=NH, または >;C=CH₂を意味し、X, Yはそれぞれ水素原子を表すかもしくは一緒になって単結合または式-O-, -S-, -NH-, もしくは -CH₂-を意味し、R¹~R⁹はそれぞれ同一または異なって1)水素原子、2)一般式C(U)R⁹ (式中、Uは酸素原子または硫黄原子を意味し、R⁹は水素原子、水酸基、などを意味する)で表される基などを意味する〕で表されるベンゼン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



-O-, -S-, -NH-, -CH₂-, >C=O, >C=S, >C=NH, または >C=CH₂

を意味し、X, Yはそれぞれ水素原子を表すかもしくは一緒になって単結合または式、

【化3】

-O-, -S-, -NH-, もしくは -CH₂-

を意味し、R¹~R⁸はそれぞれ同一または異なって1)水素原子、2)一般式

【化4】

C(U¹)R⁹

(式中、U¹は酸素原子または硫黄原子を意味し、R⁹は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよい低級アルコキシ基、置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、または一般式

【化5】

-(CH₂)_nNR¹⁰R¹¹

[式中、nは0~6の整数を意味し、R¹⁰, R¹¹はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表される基、3)一般式

【化6】

SO₂(CH₂)_mNR¹²R¹³

(式中、mは0~6の整数を意味し、R¹², R¹³はそれぞれ同一もしくは異なって水素原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、または一緒になって置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいシクロアルキル基を意味する)で表される基、4)一般式

【化7】

OC(U²)R¹⁴

(式中、U²は酸素原子または硫黄原子を意味し、R¹⁴は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよい低級アルコキシ基、置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、または一般式

【化8】

NR¹⁵R¹⁶

[式中、R¹⁵, R¹⁶はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよい

【式中、-A-は式

【化2】

もよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表される基、5)一般式

【化9】

U³-V-W

(式中、U³は酸素原子、窒素原子または硫黄原子を意味し、Vは置換基を有しているもよいC₀~₆アルキレン基、置換基を有しているもよいC₂~₆アルケニレン基、または置換基を有しているもよいC₂~₆アルキニレン基を意味し、Wはa)水素原子、b)ハロゲン原子、c)一般式

【化10】

NR¹⁷R¹⁸

[式中、R¹⁷, R¹⁸はそれぞれ同一もしくは異なって水素原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、または一緒になって置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいシクロアルキル基を意味する)で表される基、d)シアノ基、e)置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいシクロアルキル基、f)置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、g)置換基を有しているもよいアシル基、h)水酸基、i)保護基で保護された水酸基、またはj)アジド基を意味する)で表される基、6)水酸基、7)保護基で保護された水酸基、8)アミノ基、9)保護基で保護されたアミノ基、または10)一般式

【化11】

NR¹⁹R²⁰

(式中、R¹⁹, R²⁰はそれぞれ同一または異なってa)水素原子、b)置換基を有しているもよい低級アルキル基、c)置換基を有しているもよい低級アルコキシ基、d)置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、またはe)一般式

【化12】

C(U⁴)R²¹

[式中、U⁴は酸素原子または硫黄原子を意味し、R²¹はそれぞれ同一または異なってi)水素原子、ii)置換基を有しているもよい低級アルキル基、iii)置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいシクロアルキル基、iv)置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基、v)置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有しているもよい

アリールオキシ基、またはvi)一般式

【化13】



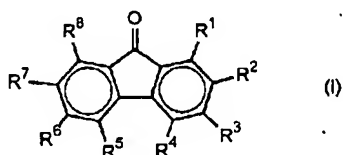
(式中、 R^{22} 、 R^{23} はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表されるベンゼン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

【請求項2】医薬がウイルス疾患の予防・治療剤である請求項1記載のベンゼン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

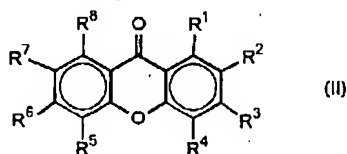
【請求項3】ウイルスがC型肝炎ウイルスである請求項2記載のベンゼン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

【請求項4】下記一般式(I)、または(II)

【化14】



【化15】



(式中、 $R^1 \sim R^8$ はそれぞれ同一または異なって1)水素原子、2)一般式

【化16】



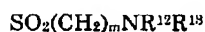
(式中、 U^3 は酸素原子または硫黄原子を意味し、 R^9 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一般式

【化17】



(式中、 n は0~6の整数を意味し、 R^{10} 、 R^{11} はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基、3)一般式

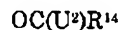
【化18】



(式中、 m は0~6の整数を意味し、 R^{12} 、 R^{13} はそれぞれ同一もしくは異なって水素原子、置換基を有していて

もよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一緒になって置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する)で表される基、4)一般式

【化19】



(式中、 U^2 は酸素原子または硫黄原子を意味し、 R^{14} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一般式

【化20】



(式中、 R^{15} 、 R^{16} はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基、5)一般式

【化21】



(式中、 U^3 は酸素原子、窒素原子または硫黄原子を意味し、 V は置換基を有していてもよい $C_0 \sim 6$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニレン基、または置換基を有していてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニレン基を意味し、 W はa)水素原子、b)ハロゲン原子、c)一般式

【化22】



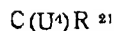
(式中、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ同一もしくは異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一緒になって置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する)で表される基、d)シアノ基、e)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、f)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、g)置換基を有していてもよいアシル基、h)水酸基、i)保護基で保護された水酸基、またはj)アジド基を意味する)で表される基、6)水酸基、7)保護基で保護された水酸基、8)アミノ基、9)保護基で保護されたアミノ基、または10)一般式

【化23】



(式中、 R^{19} 、 R^{20} はそれぞれ同一または異なってa)水素原子、b)置換基を有していてもよい低級アルキル基、c)置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、d)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、またはe)一般式

【化24】



〔式中、 U^4 は酸素原子または硫黄原子を意味し、 R^{21} はそれぞれ同一または異なってi)水素原子、ii)置換基を有していてもよい低級アルキル基、iii)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、iv)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、v)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリールオキシ基、またはvi)一般式

【化25】

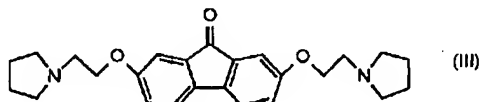


〔式中、 R^{22} 、 R^{23} はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を意味する〕で表される基を意味する〕で表される化合物群から選択されるベンゼン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物からなるウイルス疾患の予防・治療剤。

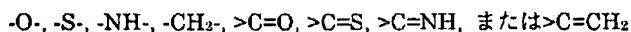
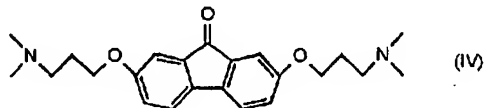
【請求項5】ウイルスが、C型肝炎ウイルスである請求項4記載のウイルス疾患の予防・治療剤。

【請求項6】下記構造式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、または (VIII)

【化26】

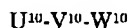


【化27】



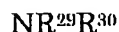
を意味し、 R^{25} 、 R^{28} はそれぞれ同一または異なって水素原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アルキル(チオカルボニル)基、低級アシルオキシ基、低級アルキル(チオカルボニル)オキシ基、または一般式

【化34】



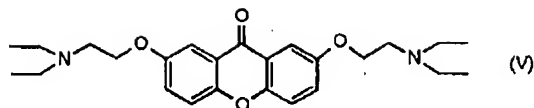
〔式中、 U^{10} は酸素原子または硫黄原子を意味し、 V^{10} は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基、置換基を有していてもよい低級アルキニレン基を意味し、 W^{10} は一般式、

【化35】

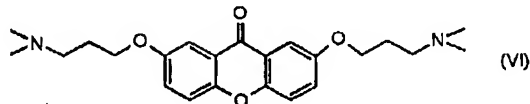


〔式中 R^{29} 、 R^{30} は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、または一緒になって置換されていてもよく1

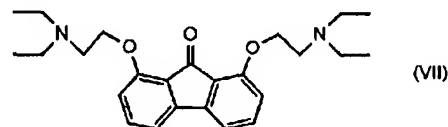
【化28】



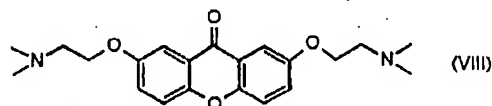
【化29】



【化30】



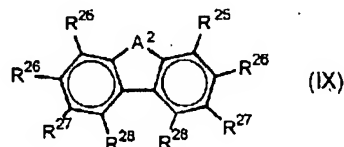
【化31】



で表される化合物群から選択されるベンゼン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物からなるC型肝炎ウイルス疾患の予防・治療剤。

【請求項7】一般式 (IX)

【化32】

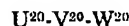


〔式中、 A^2 は式

【化33】

以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する〕で表される基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、水酸基、保護基で保護された水酸基、置換されていてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、または置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味し、 R^{26} 、 R^{27} は水素原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アルキル(チオカルボニル)基、低級アシルオキシ基、低級アルキル(チオカルボニル)オキシ基、または一般式

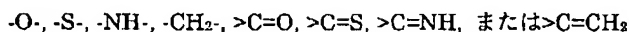
【化36】



〔式中、 U^{20} は酸素原子または硫黄原子を意味し、 V^{20} は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基、置換基を有して

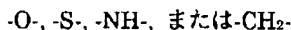
いてもよい低級アルキレン基を意味し、 W^{20} はシアノ基、アジド基、ハロゲン原子、水酸基、保護基で保護された水酸基、置換されていても良く1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表されるフルオレン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項8】一般式(X)



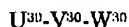
を意味し、 A^4 は式

【化39】



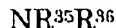
を意味し、 $R^{31} \sim R^{34}$ は同一または異なって水素原子、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アルキル(チオカルボニル)基、低級アシルオキシ基、低級アルキル(チオカルボニル)オキシ基、または一般式

【化40】



(式中、 U^{30} は酸素原子または硫黄原子を意味し、 V^{30} は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基、置換基を有していてもよい低級アルキレン基を意味し、 W^{30} は一般式

【化41】



【式中、 R^{35} 、 R^{36} は同一もしくは異なって水素原子、低級アルキル基、または一緒になって置換されていても良く1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する)で表される基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、水酸基、保護基で保護された水酸基、置換されていても良く1以上のヘテロ原子を有していてもよい4員以上のシクロアルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表されるベンゾテトラリン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

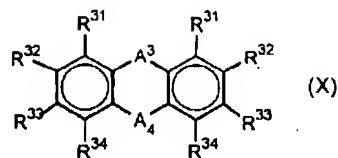
【産業上の利用分野】本発明は、ウイルス感染症の予防・治療剤として有用なベンゼン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

〈発明の背景〉ウイルスは、それぞれに特異な宿主細胞に寄生し、宿主のエネルギーあるいは複製系・転写系・翻訳系を利用して増殖する。ウイルスの増殖に伴い宿主生物に細胞障害・細胞増殖あるいは種々の疾病を引き起こすが、細菌種や近縁感染体(マイコプラズマ、レプト

【化37】



【式中、 A^3 は式

【化38】

スピーラ)の感染症とは異なり、近年まで有効な薬剤がなかった。治療薬がない一方で、ジェンナー(Edward Jenner)の天然痘ワクチンの発明により、ワクチン接種によるウイルス性疾患の予防の道が開かれた。しかし、ワクチンは軽症の感染を引き起こすか、またはウイルスのタンパク質抗原により免疫を賦与するものであり、宿主の免疫システムが反応しないウイルスやさらにウイルスの中和抗体(抗原特異的に結合して、ウイルスの生物学的活性を消失または減退させる抗体)の認識部位が超可変領域であるようなウイルスには効果を示さない。

【0003】このようにワクチンのないウイルスとしてC型肝炎ウイルス(HCV: Hepatitis C Virus)があり、このウイルスによる疾患が世界的な問題となっている。HCVは、ウイルスそのものによる細胞障害性は低く、かつ抗原性も低いため、宿主中で持続感染し慢性化する場合が多い。実際、中和抗体の標的となるC型肝炎ウイルスエンベロープの抗原部分は変異速度が速く、抗体による認識を回避していると考えられる。一般にHCV感染が持続すると、急性肝炎に続き肝障害が生じるが、数年で沈静化する。その後20~30年の無症候性の持続感染が続くと再び肝炎が再発する。さらに強い肝障害が持続すると、慢性活動性肝炎から肝硬変へと進行して、最終的には肝細胞癌が生じることになる。

【0004】〈従来の技術〉このような背景の下、ウイルス感染症に対する薬剤[抗ウイルス性化学療法剤(抗ウイルス剤)]が待望されていたが、近年アシクロビルが出現し、ヘルペスウイルス感染症に対して劇的な効果を示した。HCVに対しては、原因療法薬として、選択毒性の優れた治療薬インターフェロン(IFN)が登場し、現在C型肝炎治療の第一選択薬として用いられている。その他、対症療法薬として肝保護剤(肝炎を沈静化させ肝病変の進展を阻止することが期待できる)である甘草抽出物成分のグリチルリチンが用いられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところが、アシクロビルなどのヌクレオไซด์誘導体にあつては、核酸関連の代謝拮抗物質ということもあり、副作用が強くまた薬剤耐性のウイルスの出現が問題となっている。また、HCVに対して現在ほとんど唯一の治療薬として多用されているIFNにあつても、全般的にみれば治療効果があるのは

およそ半数程度の患者であるが、そのうちの半数は、病状が改善されたケースでも投与を中止すると半年以内に再発する。またIFNの投与によっても改善されない例もかなり多い。さらに、薬価が高いことや副作用などの問題も生じている。この様なIFNが効かないケースに対する薬物はまだ開発されるに至っていない。従って、前記のような抗ウイルス剤の問題点を克服するには、新規なメカニズムで働く抗ウイルス剤の開発が不可欠である。

【0006】ところで、真核細胞の90%以上のmRNAでは、40Sリボソームが5末端のキャップ構造に結合後、1番近いAUGまで移動して翻訳を開始するキャップ依存性タンパク質合成を行っている。しかし、ポリオウイルス(poliovirus)を始めとし、脳心筋炎ウイルス(EMC virus)、口蹄疫ウイルス(foot-and-mouth disease virus)、ライノウイルス(rhinovirus)等のピコルナウイルス(picornavirus)属のウイルス、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus)等のゲノムはプラス1本鎖RNAで、5末端にキャップ構造を持たず、長い5側非翻訳領域(5'UTR)を有している(ポリオウイルスでは約750塩基)。さらに5'UTRの中には複数のAUGが存在しており、HCV-RNAの5'UTRも約340塩基と長くその中には2~3個のAUGが存在している。これらのウイルスにおける翻訳は、5'UTRの構造が原核生物(prokaryote)のShine-Dalgarno配列のようにリボソームの認識に関与する機構で、すなわちリボソームが5'UTRの内部を認識して翻訳を開始するin

-O-, -S-, -NH-, -CH₂-, >C=O, >C=S, >C=NH, または >C=CH₂

を意味し、X, Yはそれぞれ水素原子を表すかもしくは一緒になって単結合または式、

【化44】

-O-, -S-, -NH-, もしくは -CH₂-

を意味し、R¹~R⁸はそれぞれ同一または異なって1)水素原子、2)一般式

【化45】

C(U¹)R⁹

(式中、U¹は酸素原子または硫黄原子を意味し、R⁹は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一般式

【化46】

-(CH₂)_nNR¹⁰R¹¹

(式中、nは0~6の整数を意味し、R¹⁰, R¹¹はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表される基、3)一般式

【化47】

SO₂(CH₂)_mNR¹²R¹³

(式中、mは0~6の整数を意味し、R¹², R¹³はそれぞれ同一もしくは異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表される基、5)一般式

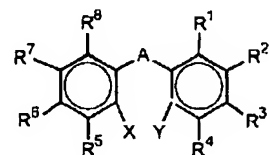
ternal initiationというキャップ非依存性の新たなメカニズムによりタンパク質合成が行われることがわかっており、このリボソームが認識する部位はIRES (Internal Ribosome Entry Site)と呼ばれている。HCV-RNA 5'UTRの構造上の特徴は、キャップ依存性タンパク質合成よりもinternal initiationを行うmRNAのものに近いと考えられている。従って、IRES上でウイルスの増殖を阻害することができれば、宿主細胞には影響を与えず、ウイルスだけに選択的な薬剤を創生することができる。

【0007】本発明者らはこのような知見のもと、前記問題点を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本願発明たるベンゼン誘導体が全く新規な作用メカニズムの下、強力な抗ウイルス活性を有し、医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0008】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式

【化42】



〔式中、-A-は式

【化43】

もよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一緒になって置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する)で表される基、4)一般式

【化48】

OC(U²)R¹⁴

(式中、U²は酸素原子または硫黄原子を意味し、R¹⁴は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一般式

【化49】

NR¹⁵R¹⁶

(式中、R¹⁵, R¹⁶はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表される基、5)一般式

【化50】

U³-V-W

(式中、U³は酸素原子、窒素原子または硫黄原子を意味し、Vは置換基を有していてもよいC₀~₆アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂~₆アルケニレン基、

または置換基を有していてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニレン基を意味し、Wはa)水素原子、b)ハロゲン原子、c)一般式【化51】

NR¹⁷R¹⁸

〔式中、R¹⁷、R¹⁸はそれぞれ同一もしくは異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、または一緒になって置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する〕で表される基、d)シアノ基、e)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、f)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、g)置換基を有していてもよいアシル基、h)水酸基、i)保護基で保護された水酸基、またはj)アジド基を意味する)で表される基、6)水酸基、7)保護基で保護された水酸基、8)アミノ基、9)保護基で保護されたアミノ基、または10)一般式

【化52】

NR¹⁹R²⁰

〔式中、R¹⁹、R²⁰はそれぞれ同一または異なってa)水素原子、b)置換基を有していてもよい低級アルキル基、c)置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、d)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、またはe)一般式

【化53】

C(U⁴)R²¹

〔式中、U⁴は酸素原子または硫黄原子を意味し、R²¹はそれぞれ同一または異なってi)水素原子、ii)置換基を有

-O-, -S-, -NH-, -CH₂-, >C=O, >C=S, >C=NH, または>C=CH₂

を意味し、R²⁵、R²⁸はそれぞれ同一または異なって水素原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アルキル(チオカルボニル)基、低級アシルオキシ基、低級アルキル(チオカルボニル)オキシ基、または一般式

【化57】

U¹⁰.V¹⁰.W¹⁰

〔式中、U¹⁰は酸素原子または硫黄原子を意味し、V¹⁰は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基、置換基を有していてもよい低級アルキニレン基を意味し、W¹⁰は一般式、

【化58】

NR²⁹R³⁰

〔式中R²⁹、R³⁰は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、または一緒になって置換されていてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する〕で表される基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、水酸基、保護基で保護された水酸基、置換されていてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよい

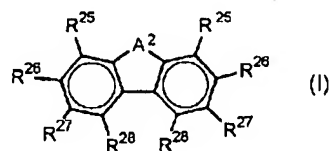
していてもよい低級アルキル基、iii)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、iv)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基、v)置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリールオキシ基、またはvi)一般式

【化54】

NR²²R²³

〔式中、R²²、R²³はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表されるベンゼン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬、医薬がウイルス疾患の予防・治療剤である前記のベンゼン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬であり、一般式

【化55】

〔式中、A²は式

【化56】

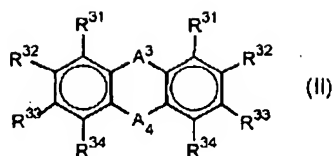
シクロアルキル基、または置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味し、R²⁶、R²⁷は水素原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アルキル(チオカルボニル)基、低級アシルオキシ基、低級アルキル(チオカルボニル)オキシ基、または一般式

【化59】

U²⁰.V²⁰.W²⁰

〔式中、U²⁰は酸素原子または硫黄原子を意味し、V²⁰は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基、置換基を有していてもよい低級アルキニレン基を意味し、W²⁰はシアノ基、アジド基、ハロゲン原子、水酸基、保護基で保護された水酸基、置換されていてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する)で表される基を意味する)で表されるフルオレン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物であり、一般式

【化60】



-O-, -S-, -NH-, -CH₂-, >C=O, >C=S, >C=NH, または >C=CH₂

を意味し、A⁴は式

【化62】

-O-, -S-, -NH-, または -CH₂-

を意味し、R³¹~R³⁴は同一または異なって水素原子、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アルキル（チオカルボニル）基、低級アシルオキシ基、低級アルキル（チオカルボニル）オキシ基、または一般式

【化63】

U³⁰、V³⁰、W³⁰

〔式中、U³⁰は酸素原子または硫黄原子を意味し、V³⁰は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基、置換基を有していてもよい低級アルキニレン基を意味し、W³⁰は一般式

【化64】

NR³⁵R³⁶

〔式中、R³⁵、R³⁶は同一もしくは異なって水素原子、低級アルキル基、または一緒になって置換されていてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいシクロアルキル基を意味する〕で表される基、シアノ基、アジド基、

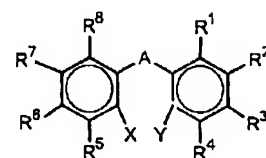
〔式中、A³は式

【化61】

ハロゲン原子、水酸基、保護基で保護された水酸基、置換されていてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよい4員以上のシクロアルキル基、置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を意味する〕で表される基を意味する〕で表されるベンゾテトラリン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物に関する。

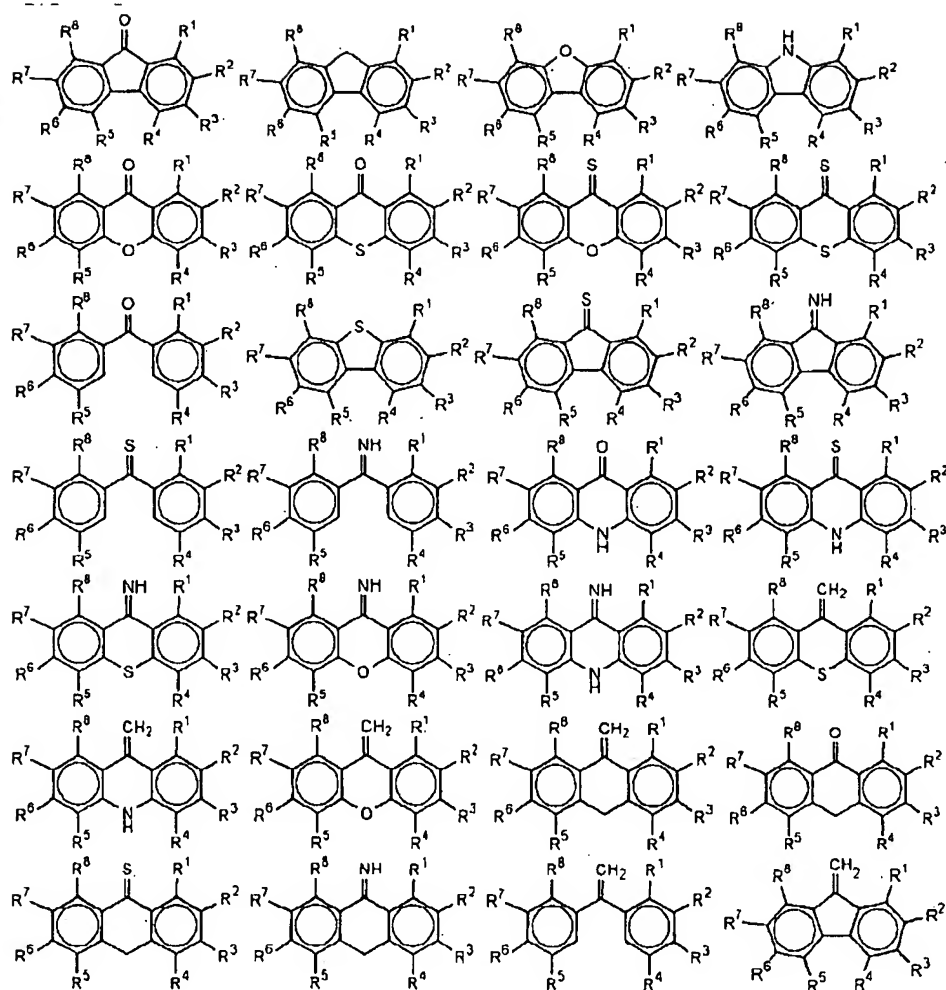
【0009】次に、本願発明たる医薬もしくはウイルス疾患の予防・治療剤として有用な化合物分をあげると、好ましくは、一般式

【化65】



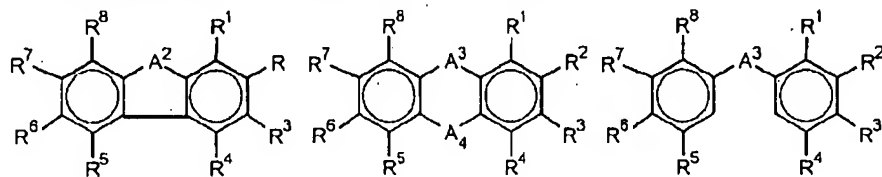
〔式中、A、X、Y、R¹~R⁸は前記定義に同じ基を示す。以下同様である。〕で表される化合物群であり、例示すれば、

【化66】



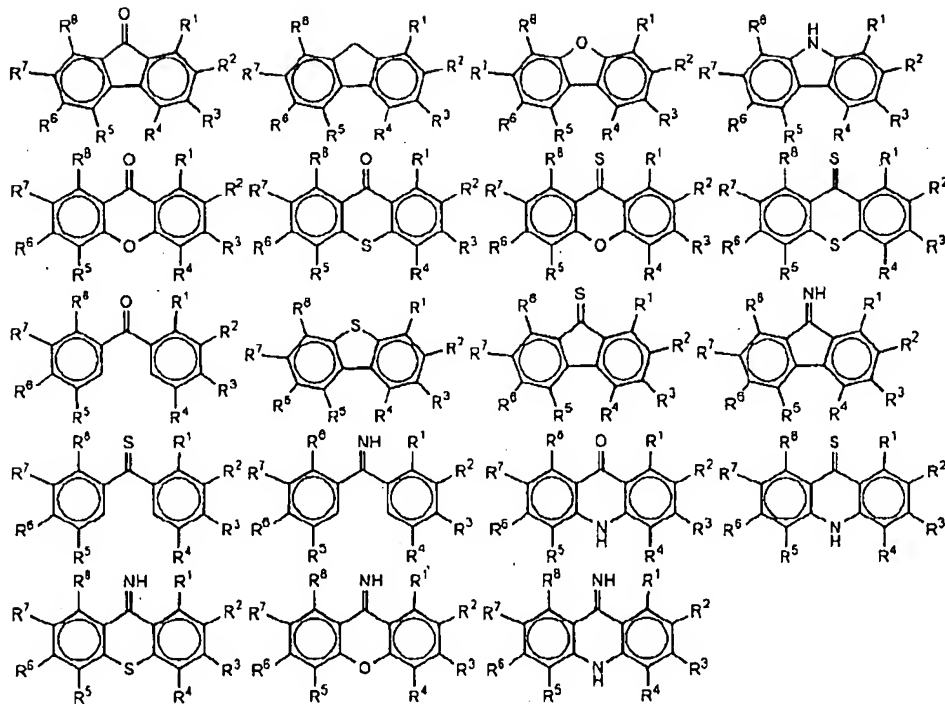
【0010】からなる化合物群であり、より好ましくは

【化67】



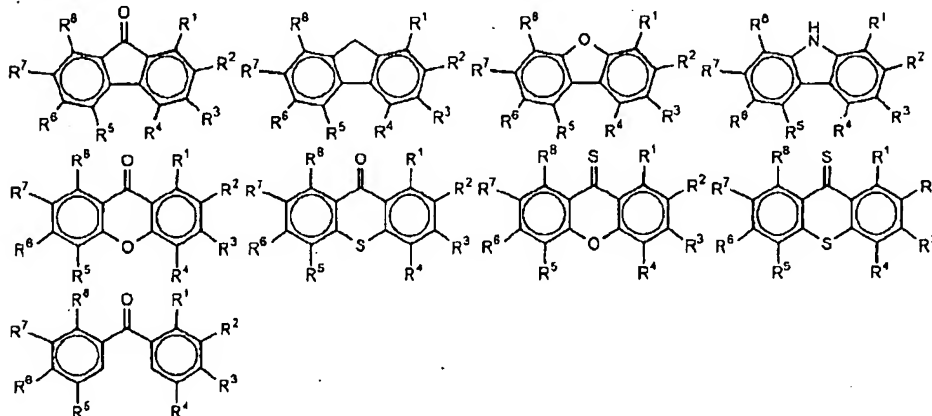
〔式中、 $A^2 \sim A^4$ は前記定義に同じ基を示す。〕であり、より好ましくは

【化68】



【0011】さらに好ましくは、

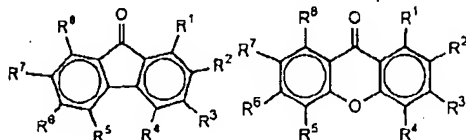
【化69】



からなる化合物群であり、特に好ましくは

【0012】

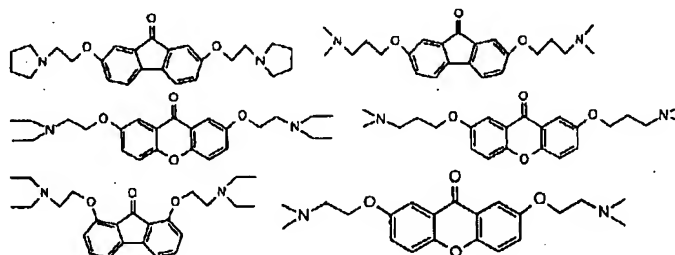
【化70】



からなる化合物群であり、最も好ましくは、

【0013】

【化71】



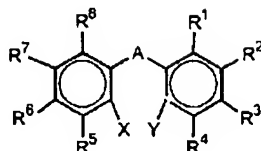
からなる群より選ばれる化合物である。

【0014】以下本明細書中使用されている語句につ

いて詳細に説明する。

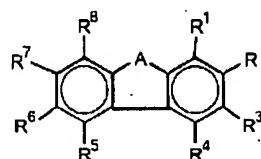
【0015】次の一般式

【化72】



においてX, Yが一緒になって単結合を意味する場合とは、すなわち、以下の一般式

【化73】



で表される化合物を意味する。

【0016】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などがあげられる。

【0017】低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基である。

【0018】シクロアルキル基とは、前記低級アルキル基に対応する環状のアルキル基を示し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などがあげられ、好ましくはシクロペンチル基、シクロヘキシル基などがあげられる。

【0019】低級アルコキシ基とは前記低級アルキル基

に対応するものを示し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基である。

【0020】低級アルキルチオ基とは前記低級アルキル基に対応するものを示し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、2,3-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1,2-トリメチルプロピルチオ基、1,2,2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基などが挙げられ、好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチ

オ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基であり、より好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基であり、もっとも好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基である。

【0021】ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子であり、より好ましくは窒素原子である。

【0022】また、置換基を有していてもよいとは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；チオカルバモイルメチル基、チオカルバモイルエチル基などのチオカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；メチルチオカルバモイル基、ジメチルチオカルバモイル基、メチルエチルチオカルバモイル基、ジエチルチオカルバモイル基などのアルキルチオカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアシル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル

基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ビリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ビリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、*p*-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、プロモフェニル基などのハロゲノアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基等を挙げることができる。1以上の置換基を有していてもよいとは、これら基を任意に組み合わせて有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、スルホニル基、アセチル基、アルキル基、アルコキシ基などの任意の基で置換されていても良いことを意味する。

【0023】アリール基とは、具体的には、例えばフェニル基、ペンテニル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基などがあげられ好ましくはフェニル基があげられる。

【0024】1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基とは、具体的には例えばピラニル基、ビリジル基、ビリダジル基、ビリミジル基、ピラジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、インドリル基などが挙げられ、好ましくはビリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基などが挙げられる。

【0025】アリールオキシ基とは、前記アリール基に対応するものを示し、具体的には例えばフェニルオキシ基、インデニルオキシ基、ナフチルオキシ基などがあげられ好ましくはフェニルオキシ基があげられる。1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリールオキシ基とは、前記1以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基に対応するものを示し、具体的には例えばピラニルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソキサゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、インドリルオキシ基などが挙げられ、好ましくはピリジルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基などが挙げられる。

【0026】アルキレン基とは、直鎖飽和炭化水素の両鎖端の炭素原子から水素原子を1個ずつ除いて誘導される2価の基をいい、具体的には、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられ、好ましくは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる。

【0027】アルケニレン基とは、直鎖不飽和炭化水素の両鎖端の炭素原子から水素原子を1個ずつ除いて誘導される2価の基をいい、具体的には、例えばビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基等が挙げられ、好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくはビニレン基、プロペニレン基であり、最も好ましくはビニレン基である。

【0028】アルキニレン基とは、直鎖不飽和炭化水素の両鎖端の炭素原子から水素原子を1個ずつ除いて誘導される2価の基をいい、具体的には、例えばエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等が挙げられ、好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

【0029】アシル基とは、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ラウロイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、オレオイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、クロロホルミル基、ビルボイル基、オキザロ基、メトキサリル

基、エトキサリル基、ベンゾイル基、トルオイル基、シンナモイル基、ナフトイル基、フタロイル基などが挙げられる。低級アシル基とは、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、クロロホルミル基、ビルボイル基、オキザロ基、メトキサリル基、エトキサリル基などが挙げられる。低級アシルオキシ基とは、具体的には例えばホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ヒバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、クロトニルオキシ基、クロロホルミルオキシ基、ビルボイルオキシ基、オキザロオキシ基、メトキサリルオキシ基、エトキサリルオキシ基などが挙げられる。

【0030】低級アルキル(チオカルボニル)基とは、前記低級アルキル基に対応するものを示し、具体的には例えばメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、*n*-プロピルチオカルボニル基、*i*-プロピルチオカルボニル基、*n*-ブチルチオカルボニル基、*i*-ブチルチオカルボニル基、*sec*-ブチルチオカルボニル基、*t*-ブチルチオカルボニル基、*n*-ペンチルチオカルボニル基、*i*-ペンチルチオカルボニル基、*sec*-ペンチルチオカルボニル基、*t*-ペンチルチオカルボニル基、ネオペンチルチオカルボニル基、1-メチルブチルチオカルボニル基、2-メチルブチルチオカルボニル基、1,1-ジメチルプロピルチオカルボニル基、1,2-ジメチルプロピルチオカルボニル基、*n*-ヘキシルチオカルボニル基、*i*-ヘキシルチオカルボニル基、1-メチルペンチルチオカルボニル基、2-メチルペンチルチオカルボニル基、3-メチルペンチルチオカルボニル基、1,1-ジメチルブチルチオカルボニル基、1,2-ジメチルブチルチオカルボニル基、2,2-ジメチルブチルチオカルボニル基、1,3-ジメチルブチルチオカルボニル基、2,3-ジメチルブチルチオカルボニル基、3,3-ジメチルブチルチオカルボニル基、1-エチルブチルチオカルボニル基、2-エチルブチルチオカルボニル基、1,1,2-トリメチルプロピルチオカルボニル基、1,2,2-トリメチルプロピルチオカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルチオカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロピルチオカルボニル基などが挙げられ、好ましくは、メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、*n*-プロピルチオカルボニル基、*i*-プロピルチオカルボニル基、*n*-ブチルチオカルボニル基、*i*-ブチルチオカルボニル基、*sec*-ブチルチオカルボニル基、*t*-ブチルチオカルボニル基、*n*-ペンチルチオカルボニル基、*i*-ペンチルチオカルボニル基、*sec*-ペンチルチオカルボニル基、*t*-ペンチルチオカルボニル基、ネオペンチルチオカルボニル基、1-メチルブチルチオカルボニル基、2-メチルブチルチオカルボ

ニル基、1,1-ジメチルプロピルチオカルボニル基、1,2-ジメチルプロピルチオカルボニル基、n-ヘキシルチオカルボニル基、i-ヘキシルチオカルボニル基であり、より好ましくはメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、n-プロピルチオカルボニル基、i-プロピルチオカルボニル基、n-ブチルチオカルボニル基、i-ブチルチオカルボニル基、sec-ブチルチオカルボニル基、t-ブチルチオカルボニル基であり、もっとも好ましくはメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、n-プロピルチオカルボニル基、i-プロピルチオカルボニル基である。

【0031】低級アルキル(チオカルボニル)オキシ基とは、前記低級アルキル(チオカルボニル)基に対応するものを示し、具体的には例えばメチルチオカルボニルオキシ基、エチルチオカルボニルオキシ基、n-プロピルチオカルボニルオキシ基、i-プロピルチオカルボニルオキシ基、n-ブチルチオカルボニルオキシ基、i-ブチルチオカルボニルオキシ基、sec-ブチルチオカルボニルオキシ基、t-ブチルチオカルボニルオキシ基、n-ペンチルチオカルボニルオキシ基、i-ペンチルチオカルボニルオキシ基、sec-ペンチルチオカルボニルオキシ基、t-ペンチルチオカルボニルオキシ基、ネオペンチルチオカルボニルオキシ基、1-メチルブチルチオカルボニルオキシ基、2-メチルブチルチオカルボニルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルチオカルボニルオキシ基、1,2-ジメチルプロピルチオカルボニルオキシ基、n-ヘキシルチオカルボニルオキシ基、i-ヘキシルチオカルボニルオキシ基、1-メチルペンチルチオカルボニルオキシ基、2-メチルペンチルチオカルボニルオキシ基、3-メチルペンチルチオカルボニルオキシ基、1,1-ジメチルブチルチオカルボニルオキシ基、1,2-ジメチルブチルチオカルボニルオキシ基、2,2-ジメチルブチルチオカルボニルオキシ基、1,3-ジメチルブチルチオカルボニルオキシ基、2,3-ジメチルブチルチオカルボニルオキシ基、3,3-ジメチルブチルチオカルボニルオキシ基、1-エチルブチルチオカルボニルオキシ基、2-エチルブチルチオカルボニルオキシ基、1,1,2-トリメチルプロピルチオカルボニルオキシ基、1,2,2-トリメチルプロピルチオカルボニルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオカルボニルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオカルボニルオキシ基などが挙げられ、好ましくは、メチルチオカルボニルオキシ基、エチルチオカルボニルオキシ基、n-プロピルチオカルボニルオキシ基、i-プロピルチオカルボニルオキシ基、n-ブチルチオカルボニルオキシ基、i-ブチルチオカルボニルオキシ基、sec-ブチルチオカルボニルオキシ基、t-ブチルチオカルボニルオキシ基、n-ペンチルチオカルボニルオキシ基、i-ペンチルチオカルボニルオキシ基、sec-ペンチルチオカルボニルオキシ基、t-ペンチルチオカルボニルオキシ基、ネオペンチルチオカルボニルオキシ基、1-メチルブチルチオカルボニルオキシ基、2-メチルブチル

チオカルボニルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルチオカルボニルオキシ基、1,2-ジメチルプロピルチオカルボニルオキシ基、n-ヘキシルチオカルボニルオキシ基、i-ヘキシルチオカルボニルオキシ基であり、より好ましくはメチルチオカルボニルオキシ基、エチルチオカルボニルオキシ基、n-プロピルチオカルボニルオキシ基、i-プロピルチオカルボニルオキシ基、n-ブチルチオカルボニルオキシ基、i-ブチルチオカルボニルオキシ基、sec-ブチルチオカルボニルオキシ基、t-ブチルチオカルボニルオキシ基であり、もっとも好ましくはメチルチオカルボニルオキシ基、エチルチオカルボニルオキシ基、n-プロピルチオカルボニルオキシ基、i-プロピルチオカルボニルオキシ基である。

【0032】保護基で保護された水酸基とは、水酸基の保護基で保護された水酸基を意味し、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばt-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0033】保護基で保護されたアミノ基とは、アミノ基の保護基で保護されたアミノ基を意味し、アミノ基の保護基の具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アシル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、

ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

【0034】本願発明において塩とは、種類は特に限定されないが具体的に挙げると、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナト

リウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

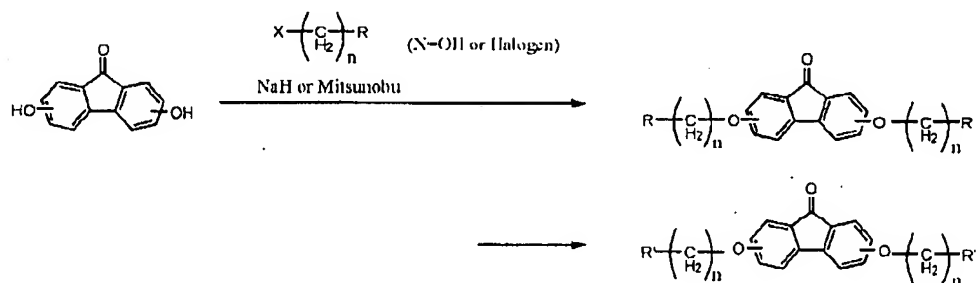
【0035】薬理学的に許容できる塩としては、特に種類は限定されないがたとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

【0036】全ての互変異性体、光学異性体および幾何異性体などの異性体も本発明に含まれる。

【0037】次に本願発明にかかる化合物の製造法について説明する。

【0038】また、本願発明にかかる化合物は、公知の技術により製造が可能であるが、参考として以下に一般的な製造法を例示する。例えば、以下の製造法1

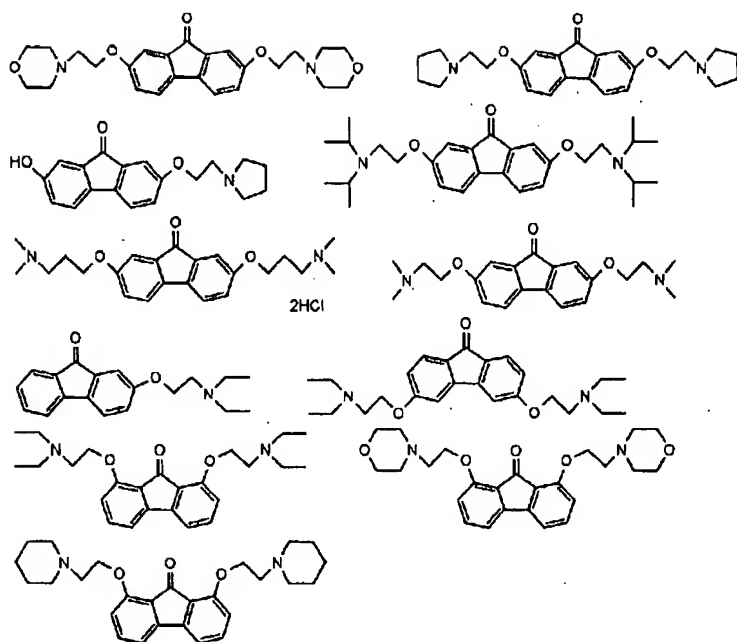
【化74】



により、以下の化合物などを製造することができる。

【0039】

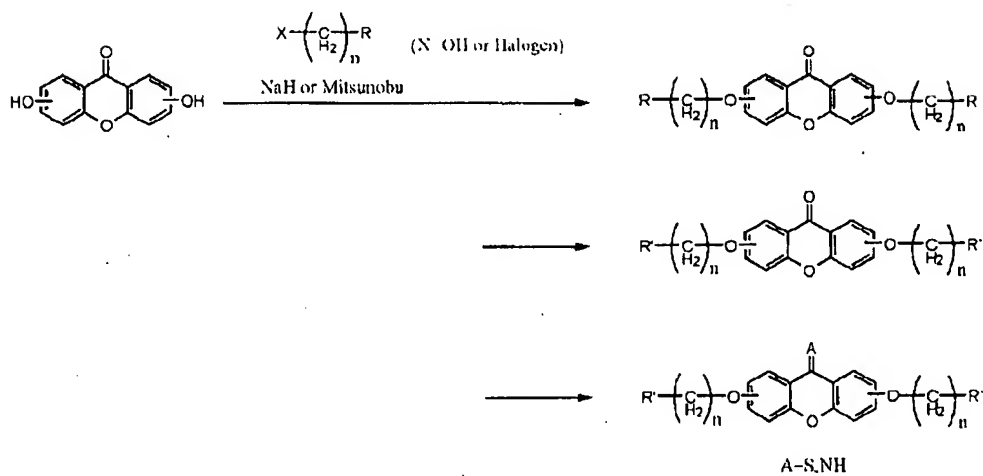
【化75】



【0040】例えば、以下の製造法2

2

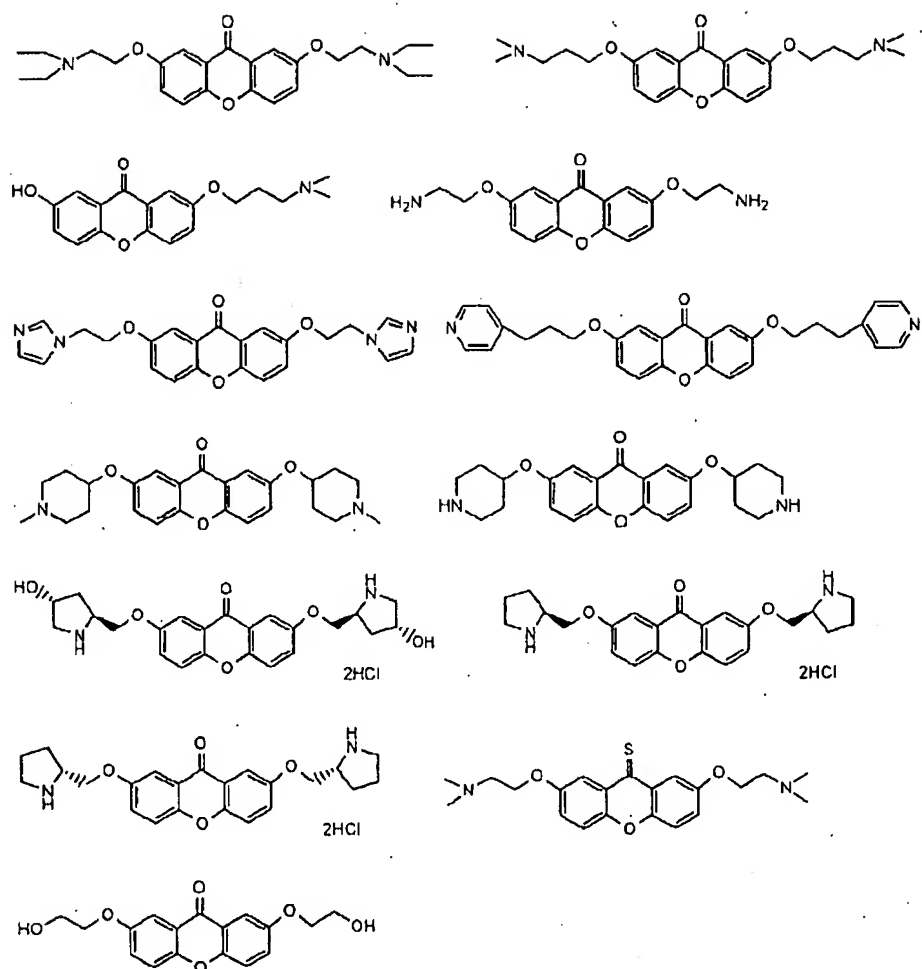
【化76】



により、以下の化合物などを製造することができる。

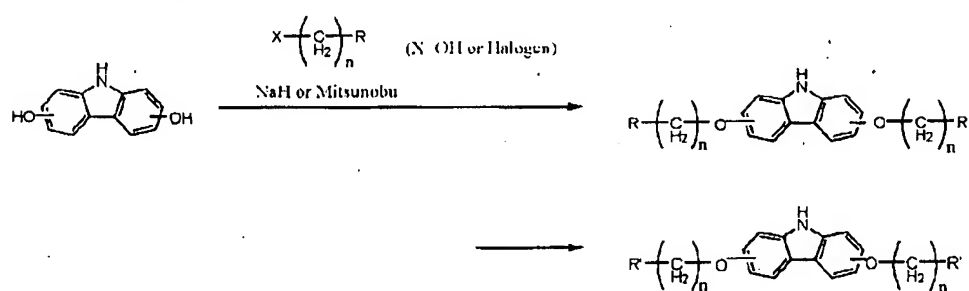
【化77】

【0041】



【0042】例えば、以下の製造法3

【化78】



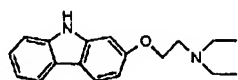
により、以下の化合物などを製造することができる。

【0044】例えば、以下の製造法4

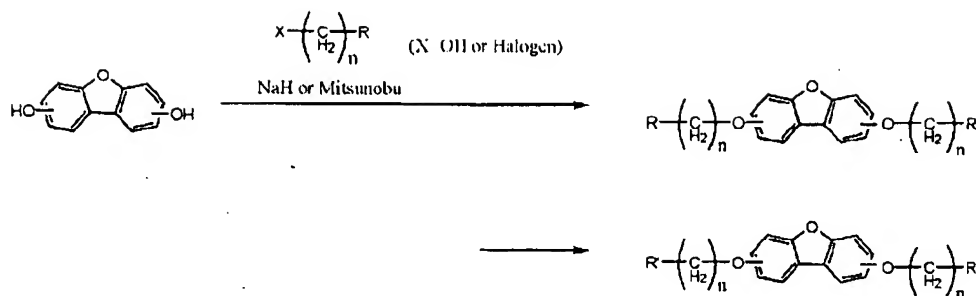
【0043】

【化80】

【化79】



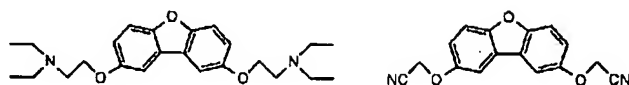
4



により、以下の化合物などを製造することができる。

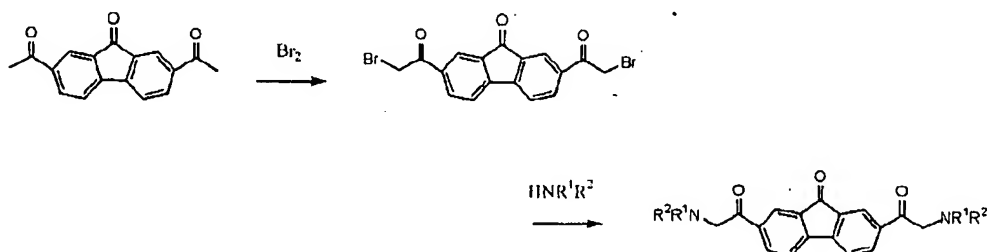
【化81】

【0045】



【0046】例えば、以下の製造法5

【化82】



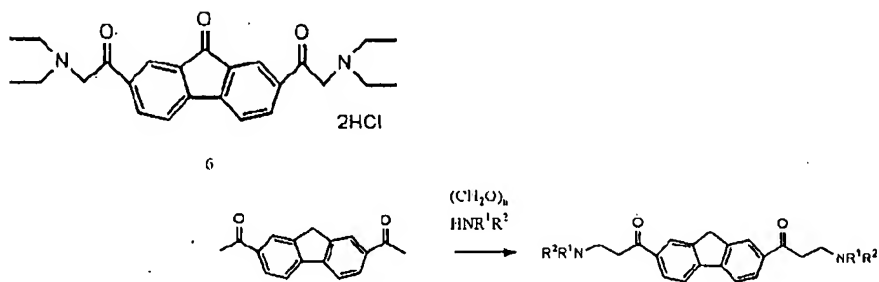
により、以下の化合物などを製造することができる。

【0048】例えば、以下の製造法6

【0047】

【化84】

【化83】



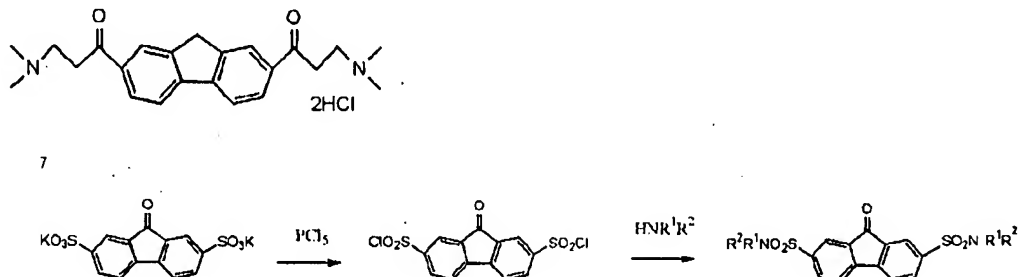
により、以下の化合物などを製造することができる。

【0050】例えば、以下の製造法7

【0049】

【化86】

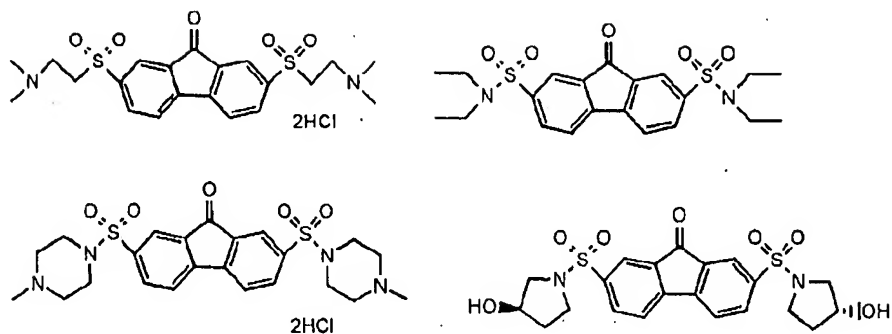
【化85】



により、以下の化合物などを製造することができる。

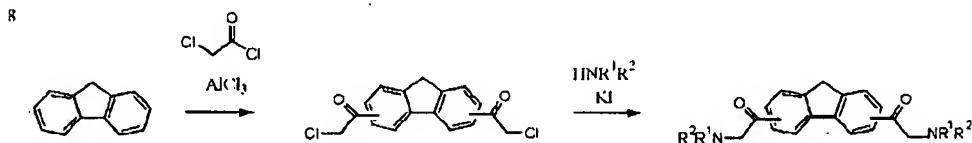
【化87】

【0051】



【0052】例えば、以下の製造法8

【化88】



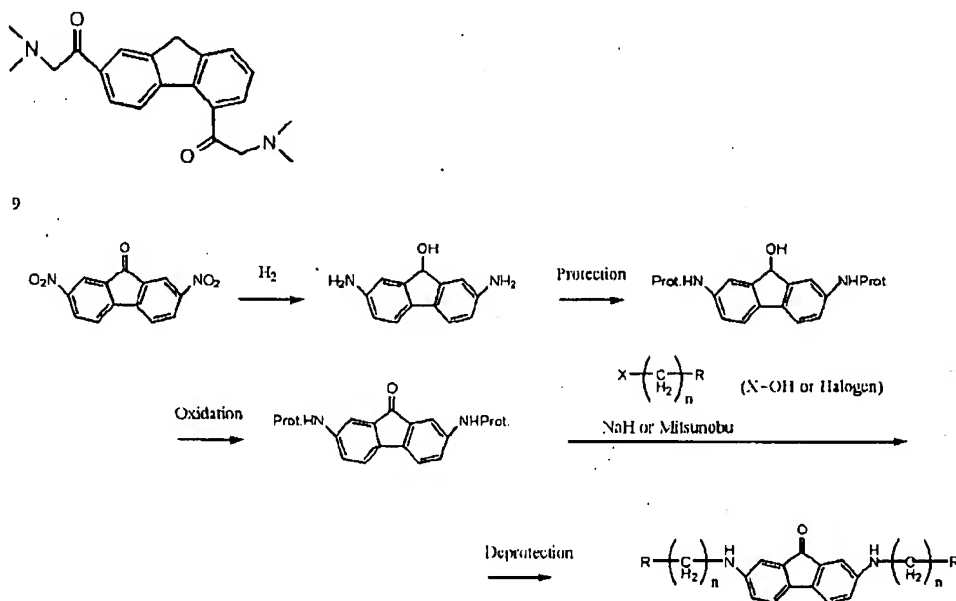
により、以下の化合物などを製造することができる。

【0054】例えば、以下の製造法9

【0053】

【化90】

【化89】



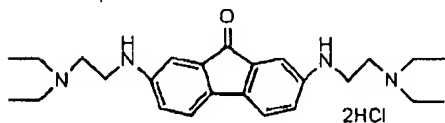
により、以下の化合物などを製造することができる。

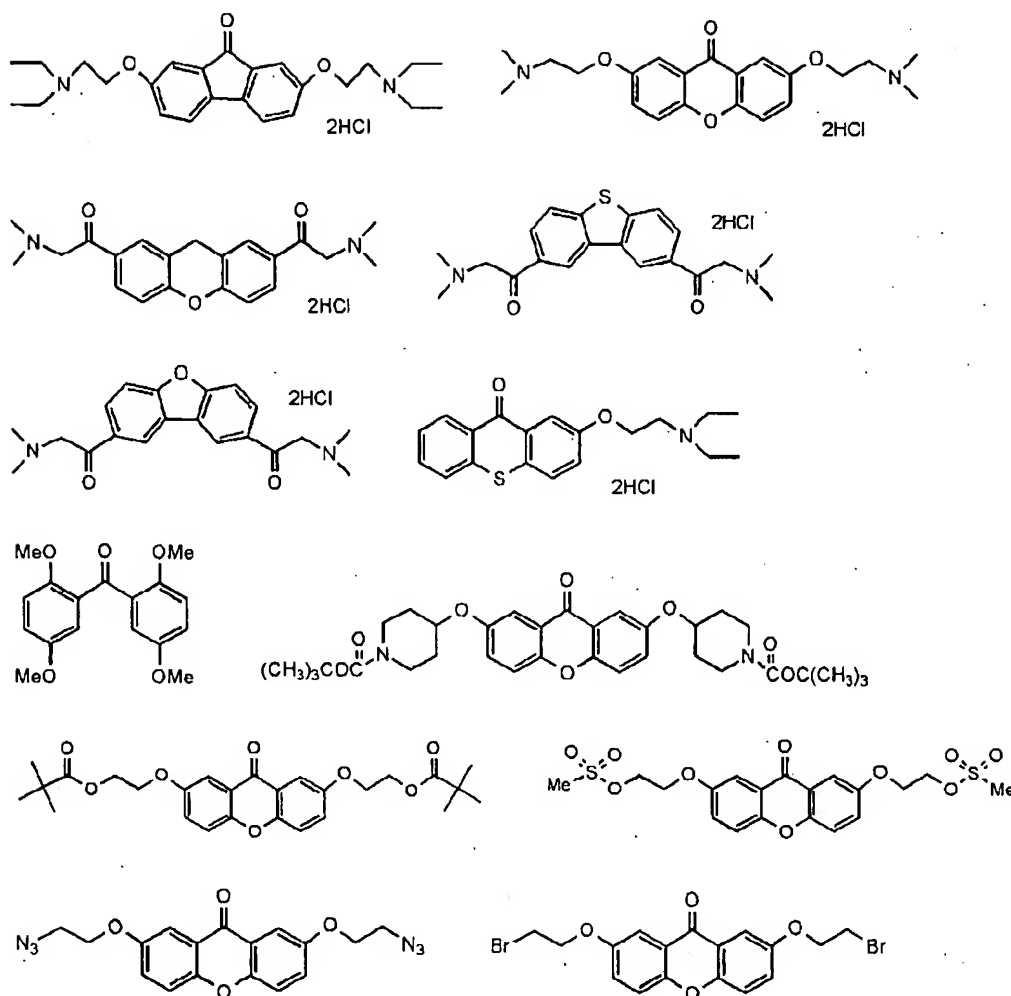
【0056】その他、これらの方法を応用して、または常法により以下の化合物などを製造することができる。

【0055】

【化92】

【化91】





【0057】上記製造法で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、

ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾロン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

【0058】上記反応で使用する塩基の具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウ

ム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

【0059】還元には、通常有機合成に用いられている還元剤が使用でき、特に限定されないが、例えば NaBH_4 、 LiBH_4 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、Selectride、Super Hydride(LiBHEt_3)、 LiAlH_4 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binapなどの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などの還元剤を使用できる。

【0060】ハロゲン化には、ホスゲン、ジホスゲン(ホスゲン2量体)、トリホスゲン(ホスゲン3量体)、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、トリクロロメチル・クロロホルメイト、塩化オキサリルや、酸アミドまたはリン酸アミドにこれらハロゲン化剤を作用させて得られるビルスマイヤー試薬など、通常酸ハロゲン化物の合成に用いられているハロゲン化剤を使用することができる。

【0061】上記の反応には、必要により官能基に有機合成において通常用いられる保護基などを用いて合成し、適当なシリカゲル等によるカラムクロマトグラフィーや結晶化等によって常法により精製後脱保護反応に付すことも可能である。

【0062】本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり1mg~5gであり1~数回に分けて投与する。本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

【0063】これら医薬の製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

【0064】これらの成分としては例えば、動植物油(大豆油、牛脂、合成グリセライドなど)、炭化水素(流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど)、エステル油(ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど)、高級アルコール(セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど)、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤(ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマーなど)、水溶性高分子(ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど)、アルコール(エタノール、イソプロパ

ノールなど)、多価アルコール(グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど)、糖(グルコース、ショ糖など)、無機粉体(無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど)、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸(塩酸、りん酸など)、無機酸のアルカリ金属塩(りん酸ナトリウムなど)、無機塩基(水酸化ナトリウムなど)、有機酸(低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など)、有機酸のアルカリ金属塩(クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど)、有機塩基(アルギニン、エタノールアミンなど)などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

【0065】以下に本発明にかかる化合物の薬理実験例を示し、本発明にかかる化合物の有用性を明らかにする。

薬理実験例

下記方法により本願化合物のIRES依存翻訳阻害活性による抗ウイルス活性を測定した。結果を以下の表1に示す。

〈インビトロ・トランスレーションによるエラグ酸およびその誘導体のキャップ依存的翻訳およびIRES依存的翻訳に対する阻害活性の測定法〉

1)バックグラウンドの反応性(Capped-globin mRNAあるいはIRES-HCV mRNAが入っていない試験管)を見る試験
マスターカクテル(無細胞翻訳系に必要な因子のうち、細胞内の宿主蛋白、mRNAや塩以外に必要な成分をあらかじめ混ぜてストックしたもので、ATP、GTP、ジチオスレイトール、クレアチンリン酸、クレアチンキナーゼ、スベルミン四塩酸が含まれる)、 $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 CH_3COOK 、 ^{35}S メチオニンなどを混入させた反応液にタンパク質の翻訳鑄型を加えることなく、宿主因子のRRL(ウサギ網状赤血球溶血液、ウサギにフェニルヒドラジンを数回皮下注射後、全採血して調製する)を加えて30℃、50分インキュベーションする。ここでは、本来mRNAが存在しないので、蛋白の翻訳は全く起こらないが、バックグラウンドの反応として、僅かに翻訳産物が現れることがある。ここでの値を“A”とする。

【0066】2) positiveコントロールとしての(Capped-globin mRNAあるいはIRES-HCV mRNAを加えた)反応性を見る試験

マスターカクテル、 $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 CH_3COOK 、 ^{35}S メチオニンとcapped-globin mRNA又はIRES-HCV mRNAを混入させた反応液について、上記1)と同様に反応性を測定した。ここではmRNAが存在しており、薬物は一切入っていないので反応が100%進行しているものとみなす。今ここで現れたタンパク質合成反応値を“B”とした場合、ここでの真の翻訳反応値“C”はBからAを差し引いた値となる。すなわち、 $C = B - A$

3) 被検薬の阻害活性を見る試験

マスターカグテル、 $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 CH_3COOK 、 ^{35}S メチオニンとcapped-globin mRNA又はIRES-HCV mRNAと、被検薬を混入させた反応液について、上記1)と同様に反応性を測定した。

【0067】ここで得られたタンパク質合成反応値を“D”とした場合の、真の翻訳反応値“E”はDからAを差し引いた値となる。すなわち、 $E = D - A$ によって被検薬の阻害活性は次の式を用いて求められる。

$$\text{阻害活性 (\% of inhibition)} = (1 - E/C) \times 100$$

なお、mRNAとして capped-globin を用いた場合、globinに対する阻害となり、IRES-HCV を用いた場合はHCVに対する阻害活性となる。

【0068】

【表1】

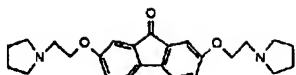
	抗 IRES 活性と選択性		
	Globin 阻害率 (%)	IRES-HCV 阻害率 (%)	Dose (μM)
VIR086	23	62	100
VIR169	19	84	50
VIR104	28	61	100
VIR112	51	99	100
RES085	13	40	100
VIR081	23	60	200
VIR098	39	72	200
RES085	40	83	100
RES099	36	94	100
RES162	56	92	50
RES136	18	64	100
RES094	51	90	100
VIR169	45	80	50
VIR105	17	68	100
VIR083	17	86	100
VIR069	14	100	200
VIR070	30	88	200
VIR071	39	100	200
VIR072	33	95	200

〔表中、「Globin 阻害率」はグロビンのキャップ依存的な翻訳の阻害率を示し、「IRES-HCV 阻害率」はC型肝炎ウイルスのIRES依存的な翻訳の阻害率を示す。〕

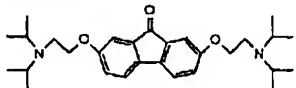
【0069】上記テーブル中、化合物の番号と構造の関係は以下の通りである。

【化93】

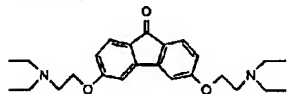
VIR086



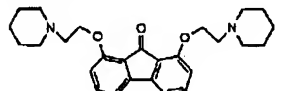
VIR104



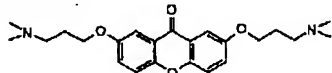
RES038



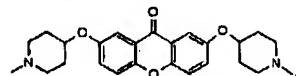
VIR098



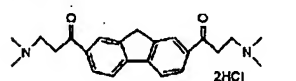
RES099



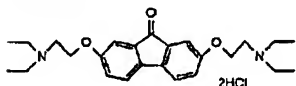
RES136



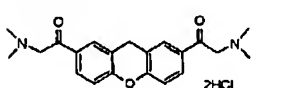
VIR169



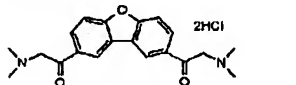
VIR035



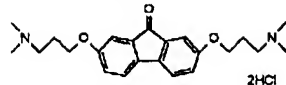
VIR070



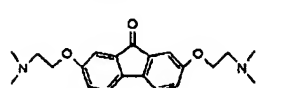
VIR072



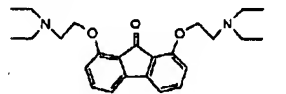
VIR103



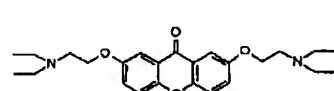
VIR112



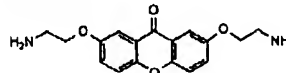
VIR081



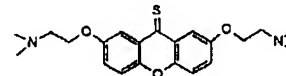
RES085



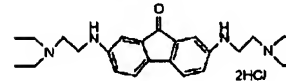
RES162



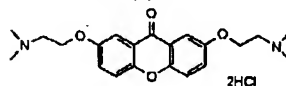
RES094



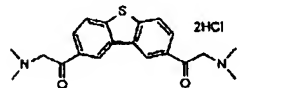
VIR105



VIR069



VIR071



【0070】従って、本願発明にかかる化合物は、IRES 依存的な翻訳を強力に阻害し、しかもキャップ依存的な 翻訳は阻害しないという選択性を有することがわかる。 このように本願発明にかかる化合物は優れた抗ウイルス 活性を有し、ウイルス感染症の予防及び治療に有用である。特に、キサントンもしくはフルオレノン骨格を有する 本願発明誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩 またはそれらの水和物を有効成分とするウイルス感染症 の予防・治療剤は、非常に有用である。

【0071】本発明化合物は、IFNと異なる新規な作用 メカニズムに基づき、抗ウイルス作用を奏する。詳細に はウイルスの増殖過程において、リボソームがウイルス のRNAを認識する部位（IRES）を阻害することによりウ イルス遺伝子の翻訳（転写）を阻害し抗ウイルス活性を 発揮する。

【0072】以下に本発明を更に詳しく説明するため

に、本願発明にかかる化合物のいくつかの製造例を示す が、本発明はこれらのものに限定されるものではない。 また、製造例中 ^1H N. M. R. スペクトラムはVarian 社 FT NMR (400MHz)で測定した。

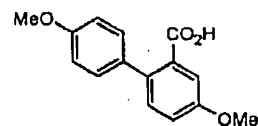
【0073】

【実施例】

製造例1

4, 4'-ジメトキシビフェニル-2-カルボン酸

【化94】



【0074】4, 4'-ジヒドロキシビフェニル-2- カルボン酸2.3gを4N水酸化ナトリウム水溶液に溶か し、そこにジメチル硫酸を1.7ml加え、0℃で20分攪拌

した。そこにジメチル硫酸をさらに1.7ml加え、7.5時間加熱還流した。その後、1N-塩酸を加えて中和し、析出した固体を濾取して水洗し、標記化合物2.31gを得た。

【0075】mp = 153°C

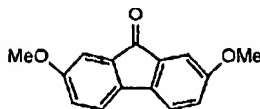
MH⁺ =

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.91(d, 2H, J=8.4Hz), 7.08(dd, 1H, J=8.4, 2.8Hz), 7.23(d, 2H, J=8.4Hz), 7.26(d, 1H, J=8.4Hz), 7.44(d, 1H, J=2.8Hz)

【0076】実施例1

2, 7-ジメトキシフルオレノン

【化95】



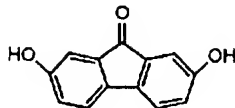
【0077】4, 4'-ジメトキシビフェニル-2-カルボン酸518mgをジクロロメタン10mlに懸濁させ、そこに無水トリフルオロ酢酸1.32mlを加え、室温で1晩撹拌した。その後減圧濃縮し、再びジクロロメタンに溶解してシリカゲルで濾過した。濾液を減圧濃縮して標記化合物448mgを得た。

【0078】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 3.84(6H, s), 6.94(2H, dd, J=8.0, 2.8Hz), 7.16(2H, dd, J=2.8Hz), 7.29(2H, d, J=8.0Hz)

【0079】実施例2

2, 7-ジヒドロキシフルオレノン

【化96】



【0080】2, 7-ジメトキシフルオレノン6.533gとピリジン塩酸塩26.132gを混合し、180 °Cで2.5時間加熱溶融した。室温まで冷却した後、水を加え、析出した固体を濾取、水洗して標記化合物5.628gを得た。

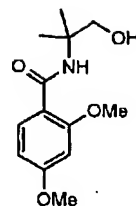
【0081】M⁺ = 212

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 6.84(2H, dd, J=8.0, 2.4Hz), 6.86(2H, d, J=2.4Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 9.81(2H, s)

【0082】製造例2

2-(2, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ-2-メチル-1-プロパノール

【化97】



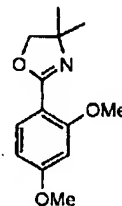
【0083】2, 4-ジメトキシ安息香酸9.11gに塩化チオニル11mlを加え、室温で45分間撹拌し、減圧濃縮した。生成物をジクロロメタン10mlに溶解し、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール9.8mlのジクロロメタン20ml溶液を氷冷下に加え、撹拌した。生成物を1回水洗、7%塩酸にて1回洗い、さらに2回水洗したのち、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系にて溶出)にて精製し、目的物2.0gを得た。

【0084】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37(6H, s), 3.65(2H, d, J=6.0Hz), 3.85(3H, s), 3.93(3H, s), 5.51(1H, t, J=6.0Hz), 6.47(1H, d, J=2.4Hz), 6.59(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 8.01(1H, br. s), 8.12(1H, d, J=8.8Hz)

【0085】製造例3

2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジメチルオキサゾリン

【化98】



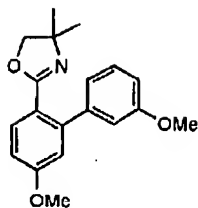
【0086】2-(2, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ-2-メチル-1-プロパノール2.01gをジクロロメタン20mlに溶解し、塩化チオニル3mlを加え、室温にて終夜撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、ジエチルエーテルを加えて、生成物を濾取した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチルにて溶出)にて精製し、目的物1.565gを得た。

【0087】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37(6H, s), 3.82(3H, s), 3.86(3H, s), 4.05(2H, s), 6.47(1H, s), 6.48(1H, d, J=8.8Hz), 7.71(1H, d, J=8.8Hz)

【0088】製造例4

2-(2-(3-メトキシフェニル)-4-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチルオキサゾリン

【化99】

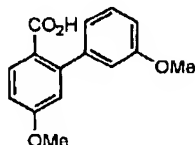


【0089】3-ブロモ-1-メトキシフェノール2.17 mlとマグネシウム片449mgから調製した3-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液(12.5ml)に、2-(2,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリン3.95gのテトラヒドロフラン溶液31mlを氷冷下滴下し、室温にて3.5時間攪拌した。3-ブロモ-1-メトキシフェノール1.1mlとマグネシウム片225mgから調製した3-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液(5ml)をさらに滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、溶媒を減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチルにて溶出)にて精製し、目的物2.71mgを得た。

【0090】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.28(6H, s), 3.78(2H, s), 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 6.70~9.91(3H, m), 6.94(1H, dd; J=2.2Hz, 2.4Hz), 6.97(1H, ddd; J=2.2Hz, 2.4Hz, 8.4Hz), 7.29(1H, t; J=8.8Hz), 7.69(1H, d; J=8.8Hz)

【0091】製造例5

2-(3-メトキシフェニル)-4-メトキシ安息香酸
【化100】



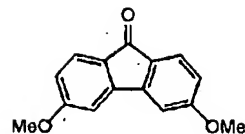
【0092】2-(2-(3-メトキシフェニル)-4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリン1.802gとヨウ化メチル3.6mlの混合物を、室温にて5.5時間攪拌した後、減圧濃縮した。生成物をメタノール14mlに溶解し、20%水酸化ナトリウム水溶液14mlを加え、80℃にて終夜一昼夜攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、水200mlと酢酸5mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧濃縮し、目的物1.422gを得た。

【0093】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 6.84(1H, d; J=2.4Hz), 6.88(1H, dd; J=2.0Hz, 2.4Hz), 6.90~6.94(3H, m), 7.31(1H, t; J=8.0Hz), 7.99(1H, d; J=8.8Hz)

【0094】実施例3

3,6-ジメトキシフルオレノン

【化101】



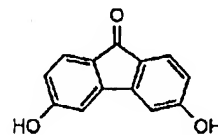
【0095】2-(3-メトキシフェニル)-4-メトキシ安息香酸1.422gをジクロロメタン14mlに溶解し、トリフルオロ酢酸無水物1.16mlのジクロロメタン5ml溶液を、内温-12℃にて滴下したのち、1時間室温で攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで2回抽出し、水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系にて溶出)にて精製し、目的物755mgを得た。

【0096】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.91(6H, s), 6.75(3H, dd; J=2.2Hz, 8.2Hz), 7.00(1H, d; J=2.2Hz), 7.59(1H, d; J=8.2Hz)

【0097】実施例4

3,6-ジヒドロキシフルオレノン

【化102】



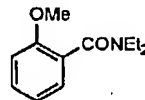
【0098】3,6-ジメトキシフルオレノン755mgとピリジン塩酸塩2.5gの混合物を200℃にて1.5時間加熱したのち、室温まで冷却した。水を加え、析出した固体を濾取し、水洗、ついでヘキサンにて洗った。デシケータ中減圧乾燥し、目的物664mgを得た。

【0099】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 6.62(2H, dd; J=8.8Hz), 7.01(2H, d; J=2.0Hz), 7.36(2H, d; J=8.8Hz), 10.45(2H, s)

【0100】製造例6

N,N-ジエチル-2-メトキシベンズアミド

【化103】



【0101】2-メトキシ安息香酸5.0gをトルエン70mlに懸濁させ、塩化チオニル4.4mlとジメチルホルムアミドを数滴滴下した。60℃で2時間攪拌後、室温まで冷却した。この溶液にテトラヒドロフラン100mlとジエチルアミン12.5mlを加え、一晩室温にて攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物4.3g(収率63%)を油状物として得

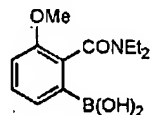
た。

【0102】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.02(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.23(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.13(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.48~3.64(2H, m), 3.81(3H, s), 6.89(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.96(1H, ddd, $J=7.5\text{Hz}$, 7.5Hz, 0.9Hz), 7.23(1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.30(1H, ddd, $J=8.4\text{Hz}$, 7.5Hz, 2.0Hz)

【0103】製造例7

2-ジエチルカルバモイル-3-メトキシフェニルホウ酸

【化104】

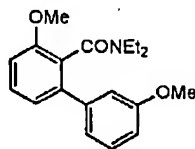


【0104】窒素雰囲気下、テトラメチルエチレンジアミン4.3mlを無水テトラヒドロフラン 130mlに溶解し、 -60°C に冷却した。S-ブチルリチウムの1.3Mシクロヘキサン溶液22.2mlをゆっくり滴下した後、 -60°C にて10分間攪拌した。この溶液にN, N-ジエチル-2-メトキシベンズアミド5.0gのテトラヒドロフラン (13ml) 溶液を滴下した後、 -65°C にて1時間攪拌した。この中ヘトリメトキシボラン7.5mlを加え、ゆっくりと室温まで昇温させ、一晩攪拌した。氷冷下、1N塩酸を 100ml 加え、反応混合物を減圧濃縮後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチルとメタノール系) により精製し、標記化合物5.2g (収率85%) を油状物として得た。

【0105】製造例8

2-ジエチルカルバモイル-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化105】



【0106】窒素雰囲気下、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン278mgをジメトキシエタン80mlに溶解し、その中へ3-メトキシプロモベンゼン881mgを加え、室温にて40分間攪拌した。その後、この溶液に前反応より得られた2-ジエチルカルバモイル-3-メトキシフェニルホウ酸1775mgのメタノール (6ml) 溶液と、4.4mlの2M炭酸ナトリウム水溶液を加え、12時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて、抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物1530mg (収率69%) を油

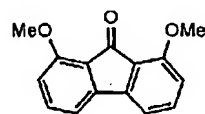
状物として得た。

【0107】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.77~0.86(6H, m), 2.68~2.78(1H, m), 2.92~3.05(2H, m), 3.74~3.82(1H, m), 3.81(3H, s), 6.84~6.87(1H, m), 6.92(1H, dd, $J=8.4$, 0.8Hz), 6.98~7.00(1H, m), 7.04~7.08(2H, m), 7.25(1H, dd, $J=8.4$, 8.4Hz), 7.29~7.38(1H, m)

【0108】実施例5

1, 8-ジメトキシフルオレノン

【化106】



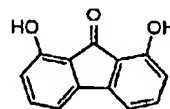
【0109】窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン6.05mlを無水テトラヒドロフラン15mlに溶解し、 -20°C に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液0.85mlを滴下し、 $0-5^\circ\text{C}$ にて40分間攪拌した。再びこの溶液を -10°C に冷却し、2-ジエチルカルバモイル-3, 3'-ジメトキシビフェニル761mgのテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を滴下後、ゆっくりと室温まで上昇した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液10mlを加えた。その後水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) により精製し、標記化合物330mg (57%) を結晶として得た。

【0110】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.85(6H, s), 7.01(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.4$, 7.2Hz)

【0111】実施例6

1, 8-ジヒドロキシフルオレノン

【化107】



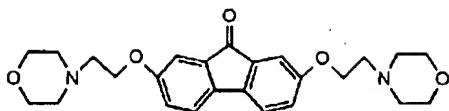
【0112】1, 8-ジメトキシフルオレノン129mgとピリジン塩酸塩1016mgを固体のまま混ぜ、 200°C で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、生じた沈澱を濾別し、減圧加熱乾燥し、標記化合物60mg (収率53%) を結晶として得た。

【0113】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 6.77(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=7.6$, 7.2Hz)

【0114】実施例7

2, 7-ビス〔2-(4-モルホリノ)エチルオキシ〕フルオレノン

【化108】



【0115】2,7-ジヒドロキシフルオレノン110mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(60%鉱油分散)135mgと2-モルホリノエチルクロリド塩酸塩373mgを順次加え、80℃で18時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製し、標記化合物158mgを得た。

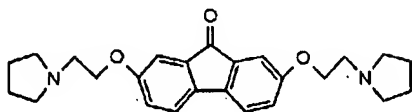
【0116】 $MH^+ = 439$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.58(8H, t, $J=4.8$ Hz), 2.81(4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.74(8H, t, $J=4.8$ Hz), 4.14(4H, t, $J=5.6$ Hz), 6.95(2H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.16(2H, d, $J=2.4$ Hz), 7.28(2H, d, $J=8.4$ Hz)

【0117】実施例8

2,7-ビス〔2-(1-ピロリジニル)エチルオキシ〕フルオレノン

【化109】



【0118】2,7-ジヒドロキシフルオレノン105mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(60%鉱油分散)141mgと2-(1-ピロリジニル)エチルクロリド塩酸塩342mgを順次加え、80℃で終夜撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製し、標記化合物A47mgとB43mgをそれぞれ得た。(標記化合物B: 実施例9に記載の化合物)

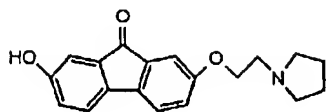
【0119】 $MH^+ = 407$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.81~1.85(8H, m), 2.64~2.68(8H, m), 2.93(4H, t, $J=6.0$ Hz), 4.15(4H, t, $J=6.0$ Hz), 6.97(2H, dd, $J=8.0, 2.4$ Hz), 7.16(2H, d, $J=2.4$ Hz), 7.28(2H, d, $J=8.0$ Hz)

【0120】実施例9

7-ヒドロキシ-2-(1-ピロリジニル)エチルオキシフルオレノン

【化110】



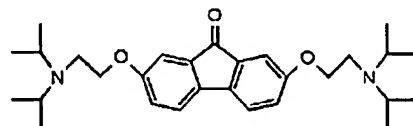
【0121】 $MH^+ = 310$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.90~1.96(4H, m), 2.81~2.87(4H, m), 2.98(2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.04(2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.62~6.65(1H, m), 6.71~6.74(3H, m), 6.96~6.99(2H, m)

【0122】実施例10

2,7-ビス(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)フルオレノン

【化111】



【0123】2,7-ジヒドロキシフルオレノン106mgをN,N-ジメチルホルムアミド6mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(60%鉱油分散)140mgと2-ジイソプロピルアミノエチルクロリド塩酸塩398mgを順次加え、80℃で16時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル系)にて精製し、標記化合物24mgを得た。

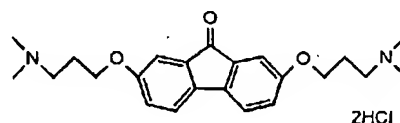
【0124】 $MH^+ = 467$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.04(12H, s), 1.06(12H, s), 2.83(4H, t, $J=7.2$ Hz), 3.02~3.09(4H, m), 3.92(4H, t, $J=7.2$ Hz), 6.92(2H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.15(2H, d, $J=2.4$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.4$ Hz)

【0125】実施例11

2,7-ビス(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)フルオレノン 2塩酸塩

【化112】



【0126】2,7-ジヒドロキシフルオレノン104mgをN,N-ジメチルホルムアミド6mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(60%鉱油分散)141mgと3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩320mgを順次加え、100℃で12時間、次いで120℃で3時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製した後、1N塩化水素ジエチルエーテル溶液で塩酸塩化して標記化合物100mgを得た。

【0127】 $MH^+ = 383$

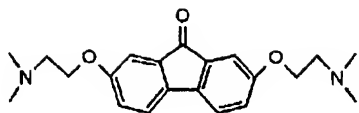
^1H-NMR (D_2O) δ ppm : 2.06 2.14(4H, m), 2.81(12H, s), 3.21~3.26(4H, m), 3.99(4H, t, $J=6.0$ Hz), 6.76~6.83(4H, m), 7.05(2H, d, $J=8.0$ Hz)

【0128】実施例12

2,7-ビス(2-ジメチルアミノエチルオキシ)フル

オレノン

【化113】



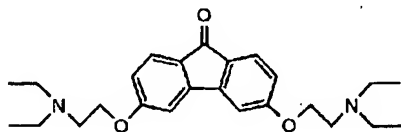
【0129】2, 7-ジヒドロキシフルオレノン107mgをN, N-ジメチルホルムアミド6mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(60%鉱油分散)144mgと2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩290mgを順次加え、100℃で4.5時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製し、標記化合物133mgを得た。

【0130】 $MH^+ = 355$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.34(12H, s), 2.73(4H, t, $J=5.6$ Hz), 4.09(4H, t, $J=5.6$ Hz), 6.97(2H, dd, $J=8.0, 2.4$ Hz), 7.16(2H, d, $J=2.4$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.0$ Hz)

【0131】実施例133, 6-ビス-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フルオレノン

【化114】

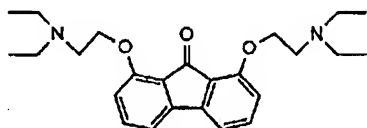


【0132】3, 6-ジヒドロキシフルオレノン214mgとジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩860mgをジメチルホルムアミド2mlに溶解し、水素化ナトリウム300mgを加えて、室温で終夜撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア水にて溶出)にて精製し、目的物190mgを得た。分析用サンプルは、ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルで再結晶して得た。

【0133】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.09(12H, t, $J=7.2$ Hz), 2.66(8H, q, $J=7.2$ Hz), 2.91(4H, t, $J=6.2$ Hz), 4.14(4H, t, $J=6.2$ Hz), 6.74(1H, dd, $J=2.0$ Hz, 8.0Hz), 7.00(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.56(1H, d, $J=8.0$ Hz)

【0134】実施例141, 8-ビス(N, N-ジエチルアミノエトキシ)-フルオレノン

【化115】



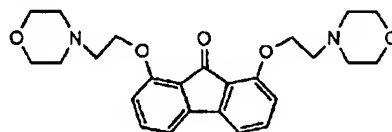
【0135】1, 8-ジヒドロキシフルオレノン67mgと2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩127mgをN, N-ジメチルホルムアミド5.0mlに溶解し、氷冷後、水素化ナトリウム(60%鉱油分散)60mgを加え、100℃まで昇温し、1.5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水系)にて精製し、標記化合物57mg(収率47%)を結晶として得た。

【0136】 $MH^+ = 411$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.08(12H, t, $J=7.2$ Hz), 2.67(8H, q, $J=7.2$ Hz), 2.97(4H, t, $J=6.4$ Hz), 4.20(4H, t, $J=6.4$ Hz), 6.82(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.09(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.37(2H, dd, $J=8.4, 7.2$ Hz)

【0137】実施例151, 8-ビス(4-モルホリノエトキシ)-フルオレノン

【化116】



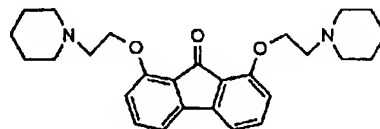
【0138】1, 8-ジヒドロキシナフタレン60mgと4-モルホリノエチルクロリド塩酸塩158mgをN, N-ジメチルホルムアミド5.0mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%鉱油分散)67mgを加え、70℃で3.0時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製し、標記化合物31mg(収率25%)を結晶として得た。

【0139】 $MH^+ = 439$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.66(8H, t, $J=4.6$ Hz), 2.90(4H, t, $J=5.9$ Hz), 3.74(8H, t, $J=4.6$ Hz), 4.29(4H, t, $J=5.9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.40(2H, dd, $J=8.4, 7.2$ Hz)

【0140】実施例161, 8-ビス(1-ピペリジノエトキシ)-フルオレノン

【化117】



【0141】1, 8-ジヒドロキシナフタレン100mgと1-ピペリジノエチルクロリド塩酸塩341mgをN, N-ジメチルホルムアミド22mlに溶解し、水素化ナトリウム

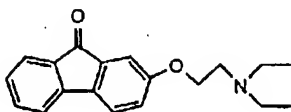
(60% 鉱油分散) 151mg を加え、100℃ にて 2.5 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン-メタノール系）にて精製し、標記化合物 130mg（収率 63%）を結晶として得た。

【0142】 $MH^+ = 435$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.44~1.54 (4H, m), 1.64~1.76 (8H, m), 2.62~2.82 (8H, m), 2.94~3.06 (4H, m), 4.32~4.40 (4H, m), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J=8.8, 7.6$ Hz)

【0143】実施例 17

2-(2-ジエチルアミノ)エトキシ-9-フルオレノン
【化 118】



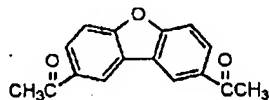
【0144】2-ヒドロキシ-9-フルオレノン 196mg と 2-ジエチルアミノエチルクロライド 206mg をジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、水素化ナトリウム（60% 鉱油分散）100mg を加え、室温にて 7 時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を 2 回水洗、飽和食塩水にて 1 回洗った後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタンにて溶出）にて精製し、目的物 219mg を得た。生理活性測定用サンプルは、生成物を塩化水素エーテル溶液で処理し、塩酸塩に変換して調製した。

【0145】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.08 (6H, t; $J=7.2$ Hz), 2.65 (4H, q; $J=7.2$ Hz), 2.90 (2H, t; $J=6.0$ Hz), 4.10 (2H, t; $J=6.0$ Hz), 6.99 (1H, dd; $J=2.8, 8.0$ Hz), 7.20 (1H, td; $J=2.4, 7.2$ Hz), 7.20 (1H, d; $J=2.4$ Hz), 7.38~7.46 (3H, m), 7.60 (1H, dt; $J=1.2, 7.2$ Hz)

【0146】実施例 18

2, 8-ジアセチルジベンゾフラン

【化 119】



【0147】ジベンゾフラン 5.0g とアセチルクロリド 5.83g をジクロロメタン 100ml に溶解し、-30℃ に冷却した。この溶液に塩化アルミニウム 8.38g を加え、激しく撹拌しながら、ゆっくりと室温まで昇温し、一晩撹拌した。有機層を 1 規定塩酸、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）に

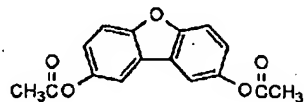
て精製し、標記化合物 3.3g（収率 44%）を結晶として得た。

【0148】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.70 (6H, s), 7.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (2H, dd, $J=8.8, 1.8$ Hz), 9.01 (2H, d, $J=1.8$ Hz)

【0149】実施例 19

2, 8-ジアセトキシジベンゾフラン

【化 120】



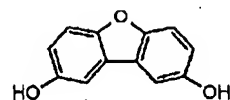
【0150】2, 8-ジアセチルジベンゾフラン 3.23g をジクロロメタン 30ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.3ml を加え、氷冷した。この溶液に m-700 過安息香酸 8.28g を加え、徐々に室温に昇温した後、11 時間撹拌した。反応が未完結であったので、m-700 過安息香酸をさらに 2.76g 加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液の混液の中へ加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると、標記化合物 4.7g（収率・定量的）を結晶として得た。

【0151】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.36 (6H, s), 7.19 (2H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=2.4$ Hz)

【0152】実施例 20

2, 8-ジヒドロキシジベンゾフラン

【化 121】



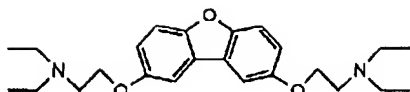
【0153】2, 8-ジアセトキシジベンゾフラン 4.7g に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 100ml を加え、5 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、1 規定塩酸を加え、pH を 1 に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルに吸着し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）により精製し、標記化合物 1.2g（収率 36%）を得た。

【0154】 ^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm : 6.87 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.32 (2H, br-s)

【0155】実施例 21

2, 8-ビス(N, N-ジエチルアミノエトキシ)ジベンゾフラン

【化 122】



【0156】2, 8-ジヒドロキシジベンゾフラン129mgと1, 2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩244mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%鉱油分散)65mgを加え、80℃にて、一晚加熱撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物173mg(68%)を得た。

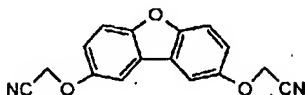
【0157】 $MH^+ = 399$

^1H-NMR (CD_3OD) δ ppm : 1.12(12H, t, J=7.1Hz), 2.73(8H, q, J=7.3Hz), 2.94~3.00(4H, m), 4.16~4.22(4H, m), 7.06(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.43(1H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, d, J=2.8Hz)

【0158】実施例22

2, 8-ビス(シアノエトキシ)ジベンゾフラン

【化123】



【0159】2, 8-ジヒドロキシジベンゾフラン122mgをN, N-ジメチルホルムアミド7.0mlに溶解し、室温にて、5分間撹拌した。この溶液にクロロアセトニトリル97 μ lを加え、室温にて一晚撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物29mg(収率17%)を結晶として得た。

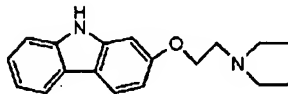
【0160】 $MH^+ = 278$

^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm : 5.25(4H, s), 7.24(2H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.86(2H, d, J=2.4Hz)

【0161】実施例23

2-(2-ジエチルアミノ)エトキシカルバゾール

【化124】



【0162】2-ヒドロキシカルバゾール366mgとジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩757mgをジメチルホルムアミド3.5mlに溶解し、水素化ナトリウム176mgを加えて、16時間室温で撹拌した。水素化ナトリウム176mgを追加し、2時間100℃で撹拌、次いで室温で3時間撹拌した後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を2回水洗、1回飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後減圧乾固した。残留物をシリカ

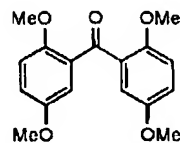
ゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール/ジクロロメタン→同2.5%→同5%→同10%にて溶出)にて精製し、目的物262mgを得た。生成物を塩化水素ジエチルエーテル溶液にて処理した後、減圧乾固し、生理活性測定用サンプルとした。

【0163】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.10(6H, t; J=7.2Hz), 2.68(4H, q; J=7.2Hz), 2.94(2H, t; J=6.4Hz), 4.15(2H, t; J=6.4Hz), 6.85(1H, dd; J=2.4Hz, 8.0Hz), 6.92(1H, q; J=2.4Hz), 7.20(1H, t; J=7.2Hz), 7.33(1H, t; J=7.2Hz), 7.38(1H, d; J=8.4Hz), 7.92(1H, d; J=8.4Hz), 7.96(1H, d; J=8.4Hz), 7.97~8.00(1H, br. s)

【0164】実施例24

2, 2', 5, 5'-テトラメトキシベンゾフェノン

【化125】



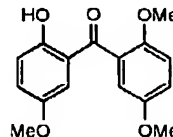
【0165】2, 5-ジメトキシ安息香酸1.82gをジクロロメタン20mlに溶解し、塩化チオニル7.3mlを加えて4時間加熱還流した。その後減圧濃縮して粗精製の2, 5-ジメトキシ安息香酸クロリドを2.69g得た。それを1, 2-ジクロロエタン10mlに溶解して、塩化アルミニウム2.1g、1, 4-ジメトキシベンゼン1.85gの1, 2-ジクロロエタン20ml溶液に0℃で滴下した。室温まで昇温して1時間撹拌した後、氷冷した1N-水酸化ナトリウム水溶液中に反応液を投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。ろう状粗精製物をジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物1.464gを得た。

【0166】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 3.61(6H, s), 3.80(6H, s), 6.85(2H, d, J=9.2Hz), 6.99(2H, dd, J=9.2, 3.2Hz), 7.09(2H, d, J=3.2Hz)

【0167】実施例25

2, 5, 5'-トリメトキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン

【化126】



【0168】窒素雰囲気下、2, 2', 5, 5'-テトラメトキシベンゾフェノン8.41gをジクロロメタン80mlに溶解し、-78℃に冷却した。そこに三塩化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液)45mlをゆっくりと滴下し、室温に昇温して2時間撹拌した。再び-78℃まで冷却し、メタノール40mlを加えた後、室温まで昇温し、減圧濃縮

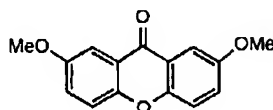
した。酢酸エチルを加え、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して粗精製の標記化合物8.79gを得た。

【0169】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.65(3H, s), 3.74(3H, s), 3.79(3H, s), 6.83(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J=8.8, 3.2\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8.8, 3.2\text{Hz}$), 11.74(1H, s)

【0170】実施例26

2, 7-ジメトキシキサントン

【化127】



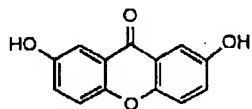
【0171】2, 5, 5'-トリメトキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン8.79gをメタノール180ml、水90mlの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム10.8gを加えて6時間加熱還流した。水を加え析出した固体を濾取し、標記化合物6.57gを得た。

【0172】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 3.94(6H, s), 7.34(2H, dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.71(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$)

【0173】実施例27

2, 7-ジヒドロキシキサントン

【化128】



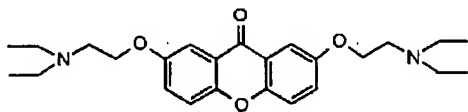
【0174】2, 7-ジメトキシキサントン250mgとピリジン塩酸塩3gを混合し、190°Cで10.5時間加熱溶解した。室温まで冷却した後、水を加え、析出した固体を濾取し、水洗して標記化合物217mgを得た。

【0175】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 7.28(2H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 7.42(2H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.88(2H, s)

【0176】実施例28

2, 7-ビス(2-ジエチルアミノエチルオキシ)キサントン

【化129】



【0177】2, 7-ジヒドロキシキサントン127mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%鉱油分散)81mgと2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩221mgを加え80°Cで14時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩

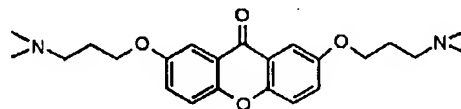
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製し、標記化合物120mgを得た。

【0178】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.01~1.18(12H, m), 2.64~2.75(8H, m), 2.92~3.01(4H, m), 4.18~4.24(4H, m), 7.37(2H, dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$)

【0179】実施例29

2, 7-ビス(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)キサントン

【化130】



【0180】2, 7-ジヒドロキシキサントン73mgをN, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(60%鉱油分散)50mgと3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩120mgを順次加え、80°Cで20時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製し、標記化合物A30mgとB30mgをそれぞれ得た。(標記化合物B: 実施例30に記載の化合物)

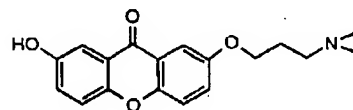
【0181】 $\text{MH}^+ = 399$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 2.02~2.07(4H, m), 2.33(12H, s), 2.58~2.62(4H, m), 4.13(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.40(2H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=2.8\text{Hz}$)

【0182】実施例30

2-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)-7-ヒドロキシキサントン

【化131】



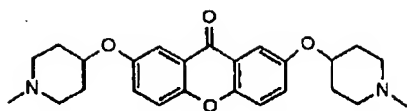
【0183】 $\text{MH}^+ = 314$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 2.02~2.08(2H, m), 2.38(6H, s), 2.64~2.68(2H, m), 4.14(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$), 7.40(1H, dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$)

【0184】実施例31

2, 7-ビス-(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシキサントン

【化132】



【0185】氷冷下、2, 7-ジヒドロキシキサントン100mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン113mg、トリフェニルホスフィン252mg、ジエチルアゾジカルボキシレート167mgを加えた。その後室温で1時間攪拌し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール系）で精製し、上記化合物を88mg得た。

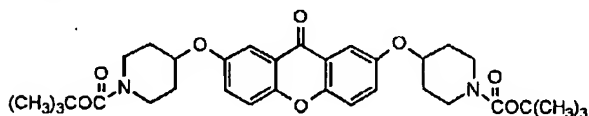
【0186】 $MH^+ = 423$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.84~1.93(4H, m), 2.04~2.11(4H, m), 2.29~2.39(10H, m), 2.69~2.77(4H, m), 4.44~4.51(2H, m), 7.32(2H, dd, $J=9.0, 3.1$ Hz), 7.42(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.70(2H, d, $J=3.1$ Hz)

【0187】実施例32

2, 7-ビス-〔(1-tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル〕オキシキサントン

【化133】



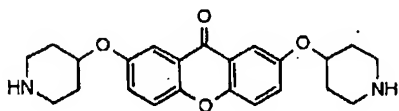
【0188】氷冷下、2, 7-ジヒドロキシキサントン100mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン194mg、トリフェニルホスフィン253mg、ジエチルアゾジカルボキシレート168mgを加えた。その後室温で1時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、上記化合物を133mg得た。

【0189】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.49(18H, s), 1.74~1.82(4H, m), 1.95~2.03(4H, m), 3.32~3.40(4H, m), 3.69~3.77(4H, m), 4.59~4.66(2H, m), 7.33(2H, d, $J=9.2, 3.1$ Hz), 7.44(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.71(1H, d, $J=3.1$ Hz)

【0190】実施例33

2, 7-ビス-〔(4-ピペリジニル)オキシ〕キサントン

【化134】



【0191】室温下、2, 7-ビス-〔(1-tert-ブト

キシカルボニル)-4-ピペリジニル〕オキシキサントン133mgを乾燥ジクロロメタン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸5mlを加え2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、有機層を1N-水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル、n-ヘキサンを加え結晶を濾過し、上記化合物62mgを得た。

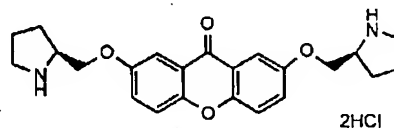
【0192】 $MH^+ = 395$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.65~1.75(4H, m), 2.05~2.13(4H, m), 2.75~2.84(4H, m), 3.13~3.21(4H, m), 4.49~4.57(2H, m), 7.32(2H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.43(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.71(2H, d, $J=3.0$ Hz)

【0193】実施例34

2, 7-ビス-〔(2S)-2-ピロリジニル〕メトキシキサントン・2塩酸塩

【化135】



【0194】室温下、2, 7-ジヒドロキシキサントン200mgをテトラヒドロフラン6mlに懸濁し、(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンメタノール370mg、ジエチルアゾジカルボキシレート320mg、トリフェニルホスフィン497mgを加え、12時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、中間成績体を得た。室温下得られた中間成績体をメタノール5mlに溶解し、4N-塩酸/ジオキサン溶液2mlを加え12時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、上記化合物171mgを得た。

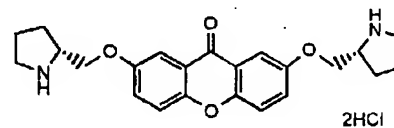
【0195】 $MH^+ = 395$

^1H-NMR (D_2O) δ ppm : 1.79~1.90(2H, m), 1.90~2.09(4H, m), 2.14~2.23(2H, m), 3.27(4H, t, $J=6.1$ Hz), 3.93~4.06(4H, m), 4.17~4.22(2H, m), 7.17(2H, bs), 7.25(4H, bs)

【0196】実施例35

2, 7-ビス-〔(2S)-2-ピロリジニル〕メトキシキサントン・2塩酸塩

【化136】



【0197】室温下、2, 7-ジヒドロキシキサントン200mgをテトラヒドロフラン6mlに懸濁し、(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンメタノール370mg、ジエチルアゾジカルボキシレート320mg、トリフェニルホスフィン497mgを加え、12時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグ

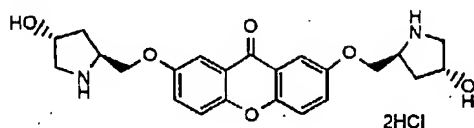
ラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、中間成績体を得た。室温下得られた中間成績体をメタノール5mlに溶解し、4N-塩酸/ジオキサン溶液2mlを加え、12時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、上記化合物158mgを得た。

【0198】 $MH^+ = 395$

^1H-NMR (D_2O) δ ppm : 1.78~1.92(2H, m), 1.90~2.08(4H, m), 2.12~2.21(4H, m), 3.26(4H, t, $J=7.0Hz$), 3.93~4.07(4H, m), 4.21(2H, dd, $J=10.5\sim 2.9Hz$), 7.22(H, bs), 7.26~7.29(4H, m)

【0199】実施例36

2, 7-ビス-〔(2S), (4R)-4-ヒドロキシ-2-ピペリジニル〕メトキシキサントン・2塩酸塩
【化137】



【0200】室温下、2, 7-ジヒドロキシキサントン120mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、(2S), (4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ピロリジンメタノール367mg、ジエチルアゾジカルボキシレート193mg、トリフェニルホスフィン300mgを加え12時間撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、中間成績体を得た。室温下、中間成績体をメタノール10mlに溶解し、4N-塩酸/ジオキサン溶液2mlを加え、12時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、上記化合物108mgを得た。

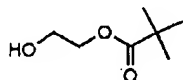
【0201】 $MH^+ = 427$

^1H-NMR (D_2O) δ ppm : 2.01~2.09(2H, m), 2.14~2.22(2H, m), 3.26(2H, d, $J=11.5Hz$), 3.29(2H, dd, $J=11.5, 4.4Hz$), 4.00~4.07(2H, m), 4.18~4.25(4H, m), 4.59~4.65(2H, m), 7.15(2H, bs), 7.23(4H, bs)

【0202】製造例9

(2-ヒドロキシエチル) ピバレート

【化138】



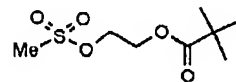
【0203】エチレングリコール20gをピリジン100mlに溶解し、0℃に冷却した。そこにピバロイルクロリド20mlのジクロロメタン180ml溶液を加え、室温で撹拌した。TLC上ピバロイルクロリド消失後、水を加え、有機層を水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して粗精製の標記化合物19.05gを得た。

【0204】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.22(9H, s), 3.82(2H, t, $J=4.8Hz$), 4.20(2H, t, $J=4.8Hz$)

【0205】製造例10

(2-ピバロイルオキシエチル) メチルスルホネート

【化139】



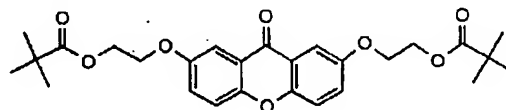
【0206】(2-ヒドロキシエチル) ピバレート3.22gをジクロロメタン50mlに溶解し、0℃に冷却した後、トリエチルアミン9.5ml、メタンスルホニルクロリド2.6mlを順次加え室温で2時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、1N-塩酸、1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して粗精製の標記化合物8.55gを得た。

【0207】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.23(9H, s), 3.05(3H, s), 4.32~4.35(2H, m), 4.41~4.43(2H, m)

【0208】実施例37

2, 7-ビス〔2-(ピバロイルオキシ)エチルオキシ〕キサントン

【化140】



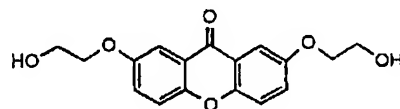
【0209】2, 7-ジヒドロキシキサントン458mgをN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム（60%鉱油分散）178mgと(2-ピバロイルオキシエチル)メチルスルホネート2gを順次加え、80℃で15時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）にて精製し、標記化合物580mgを得た。

【0210】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.21(18H, s), 4.31(4H, dd, $J=5.2, 4.4Hz$), 4.47(4H, dd, $J=5.2, 4.4Hz$), 7.35(2H, dd, $J=9.2, 2.8Hz$), 7.45(2H, d, $J=9.2Hz$), 7.71(2H, d, $J=2.8Hz$)

【0211】実施例38

2, 7-ビス(2-ヒドロキシエチルオキシ)キサントン

【化141】



【0212】2, 7-ビス〔2-(ピバロイルオキシ)エチルオキシ〕キサントン580mgをテトラヒドロフラン-メタノール1:1混合溶媒20mlに溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加えて50℃で15時間撹拌した。1N-塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出して水、次

いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。粗精製物をメタノールより再結晶して標記化合物158mgを得た。

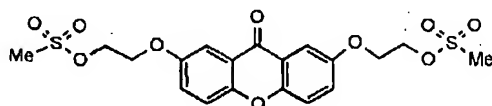
【0213】 $MH^+ = 317$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 4.01~4.05 (4H, m), 4.23 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J=9.2, 3.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=3.2$ Hz)

【0214】実施例39

2, 7-ビス〔2-(メタンスルホニルオキシ)エチルオキシ〕キサントン

【化142】



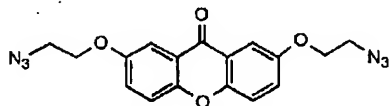
【0215】2, 7-ビス(2-ヒドロキシエチルオキシ)キサントン152mgをピリジン3mlに溶解し、0℃に冷却した。そこにメタンスルホン酸クロリド0.1mlを加え、室温に昇温して3時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して粗精製の標記化合物320mgを得た。

【0216】 ^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm : 3.25 (6H, s), 4.37~4.40 (4H, m), 4.55~4.58 (4H, m), 7.52 (2H, dd, $J=9.2, 3.2$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=3.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=9.2$ Hz)

【0217】実施例40

2, 7-ビス(2-アジドエチルオキシ)キサントン

【化143】



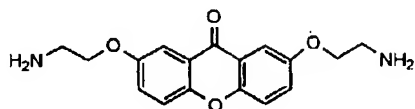
【0218】2, 7-ビス〔2-(メタンスルホニルオキシ)エチルオキシ〕キサントン150mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、アジ化ナトリウム62mgを加えて80℃で2時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して粗精製の標記化合物70mgを得た。

【0219】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 3.67 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 4.29 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J=9.2, 2.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=2.8$ Hz)

【0220】実施例41

2, 7-ビス(2-アミノエチルオキシ)キサントン

【化144】



【0221】2, 7-ビス(2-アジドエチルオキシ)キサントン70mgをメタノール10mlに溶解した。10%パラジウム-炭素15mgを加え、水素雰囲気下3時間撹拌した。セライトろ過してろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール系)にて精製して標記化合物50mgを得た。

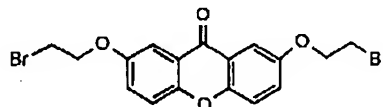
【0222】 $MH^+ = 315$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 3.15 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 4.12 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J=9.2, 3.2$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=3.2$ Hz)

【0223】実施例42

2, 7-ビス(2-ブロモエチルオキシ)キサントン

【化145】



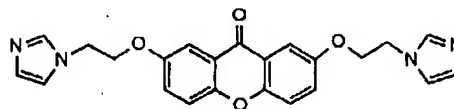
【0224】2-ブロモエタノール510mg、トリフェニルホスフィン1.08g、アゾジカルボン酸ジエチル0.65mlをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、0℃に冷却した。そこに2, 7-ジヒドロキシー-9-キサントン228mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させた懸濁液を加え、室温で23時間撹拌した。析出した固体をろ取して標記化合物84mgを得た。

【0225】 ^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm : 3.84 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 4.45 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 7.52 (2H, dd, $J=9.2, 3.2$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=3.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=9.2$ Hz)

【0226】実施例43

2, 7-ビス〔2-(1-イミダゾリル)エチルオキシ〕キサントン

【化146】



【0227】2, 7-ビス(2-ブロモエチルオキシ)キサントン80mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、イミダゾールナトリウム40mgを加えて80℃で4時間撹拌した。水と酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取して標記化合物45mgを得た。

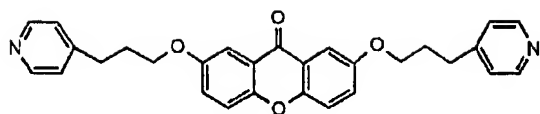
【0228】 $MH^+ = 417$

^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm : 4.35~4.42 (8H, m), 6.88 (2H, br-s), 7.27 (2H, br-s), 7.45 (2H, dd, $J=9.2, 3.2$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=3.2$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.70 (2H, br-s)

【0229】実施例44

2, 7-ビス〔3-(4-ピリジル)プロポキシ〕キサントン

【化147】



【0230】氷冷下、2, 7-ジヒドロキシキサントン60mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、3-(4-ピリジル)-1-プロパノール74mg、トリフェニルホスフィン139mg、ジエチルアゾジカルボキシレート93mgを加えた。その後室温で30分攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン系）で精製し、上記化合物44mgを得た。

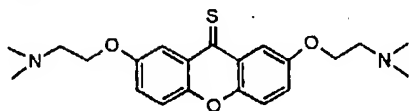
【0231】 $MH^+ = 467$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.15~2.23(4H, m), 2.85(4H, t, $J=7.5$ Hz), 4.11(4H, t, $J=6.0$ Hz), 7.17(4H, bd, $J=6.1$ Hz), 7.32(2H, dd, $J=9.2, 3.4$ Hz), 7.45(2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.67(2H, d, $J=3.4$ Hz), 8.52(4H, bd, $J=6.1$ Hz)

【0232】実施例45

2, 7-ビス-(2-ジメチルアミノ)エトキシ キサンチオン

【化148】



【0233】2, 7-ビス-(2-ジメチルアミノ)エトキシキサントン167mgとローソン試薬94mgをトルエン5mlに溶解し、80℃で30分攪拌した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、結晶をろ取りし、上記化合物を100mg得た。

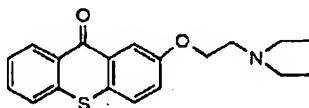
【0234】 $MH^+ = 387$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.40(12H, s), 2.80~2.87(4H, m), 4.20(4H, t, $J=6.2$ Hz), 6.84(2H, s), 6.97(2H, d, $J=9.5$ Hz), 8.71(2H, d, $J=9.5$ Hz)

【0235】実施例46

2-(2-ジエチルアミノ)エトキシ チオキサントン

【化149】



【0236】室温下、2-ヒドロキシチオキサントン140mgをジメチルホルムアミド4mlに溶解し、次いで、水素化ナトリウム(60%)50mg、2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩107mgを加えた後80℃で30分間攪拌した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、上記化合物を178mg得た。

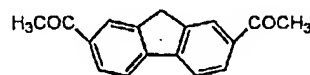
【0237】 $MH^+ = 328$

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.08(6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.65(4H, q, $J=7.0$ Hz), 2.86~2.95(2H, m), 4.15(2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.98(1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.46(1H, ddd, $J=8.1, 7.2, 1.8$ Hz), 7.53(1H, dd, $J=8.1, 1.8$ Hz), 7.58(1H, ddd, $J=8.1, 7.2, 1.8$ Hz), 8.54(1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.60(1H, dd, $J=7.2, 1.8$ Hz)

【0238】実施例47

2, 7-Diacetyl-fluorene

【化150】



【0239】塩化アルミニウム130gをジクロロエタン600mlに懸濁させ、氷冷下、無水酢酸45.4mlを加え、反応液を室温まで上昇させると茶色の溶液が得られた。これにフルオレン19.0gをジクロロエタン30mlに溶かした溶液を加えると緑色溶液が得られた。これを1時間加熱還流し、得られた赤紫色溶液を室温に冷却後、濃塩酸、氷の混合物を加え有機層を分取し、更に食塩水で洗浄した。溶媒を留去し、残渣にエタノールを加え、ろ取した。得られた固体をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルを加えろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。合したろ液から溶媒を留去し、更にエタノールを加え不溶の固体をろ取すると標題化合物が針状晶として20.0g得られた。

【0240】 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.66(6H, s), 4.02(2H, s), 8.03(2H, dd, $J=0.9$ Hz, 8.1Hz), 8.12(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.20(2H, d, $J=0.9$ Hz)

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/38

A 6 1 K 31/38

31/40

31/40

31/415

31/415

31/435

31/435

31/44

31/44

31/445

31/445

31/535

A C S

31/535

A C S

C 0 7 C 13/547

C 0 7 C 13/547

39/17

39/17

39/23

39/23

43/257

43/257

C

49/643

49/643

49/784

49/784

211/44

211/44

211/54

211/54

211/57

211/57

217/90

217/90

217/92

217/92

219/34

219/34

225/22

225/22

323/18

323/18

C 0 7 D 207/48

C 0 7 D 207/48

209/88

209/88

219/04

219/04

219/06

219/06

219/10

219/10

295/08

295/08

Z

307/91

307/91

311/86

311/86

335/16

335/16

405/14

405/14

2 0 7

2 0 7

2 1 1

2 1 1

2 1 3

2 1 3

2 3 3

2 3 3

(72)発明者 塚田 格

茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第
2寮406

(72)発明者 柳澤 学

茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン
学園302